ÜBER DIE REAKTION VON 3-ACYLCHROMONEN MIT HYDROXYLAMIN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Chemie

der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

W e r n e r L ö w e

aus Hersbruck

Berlin 1970

ÜBER DIE REAKTION VON 3-ACYLCHROMONEN MIT HYDROXYLAMIN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Chemie

der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

W e r n e r L ö w e

aus Hersbruck

Berlin 1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Als Dissertation angenommen am: 14. 10. 70

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 11. 70

Tag der Promotion:

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. H. Gnichtel

Die vorliegende Dissertation wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt.
Sie entstand auf Anregung und unter Leitung von Herrn Professor Dr.F.Eiden.
Für die großzügige Unterstützung und Förderung dieser Arbeit möchte ich

Herrn Professor Dr.F.Eiden

an dieser Stelle herzlich danken.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0057

Meinen Eltern

gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

2. Problemstellung 10

3. Umsetzung von 2.6-Dimethyl-3-acetylchromon mit Hydroxylamin. 11

4. Umlagerung eines 4-Salicyloyl-isoxazols in ein 4-Acetyl-isoxazol (Isoxazol-Isomerisierung). 18

5. Darstellung von Isoxazol-acyl-oximen. 24

6. Darstellung eines Isoxazolyl-benzoxazols und eines Isoxazolyl-benzisoxazols. 31

7. Umsetzung von 3-Benzoylchromon mit Hydroxylamin. 42

8. Zusammenfassung 60

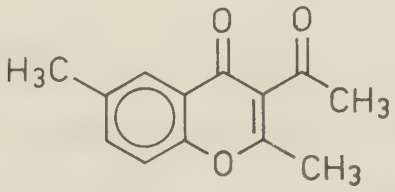
9. Inhaltsverzeichnis des experimentellen Teils. 61

10. Experimenteller Teil 63

11. Lebenslauf 84

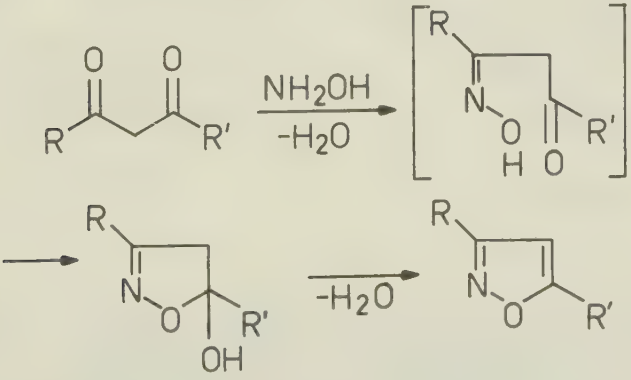
Einleitung

Bereits 1924 untersuchten G.Wittig und F.Bangert das Reaktionsverhalten von 2.6-Dimethyl-3-acetylchromon 1 mit Hydroxylamin[1,2].



1

Dieses 3-Acyl-chromon ist nach Ansicht dieser Autoren als β -Dicarbonyl-Verbindung aufzufassen, bei der die Wasserstoffatome der α -ständigen Methylen-Gruppe durch den Einbau in das 4-Pyron-Ringsystem fixiert sind. Die für β -Diketone typische Isoxazol-Bildung[3]



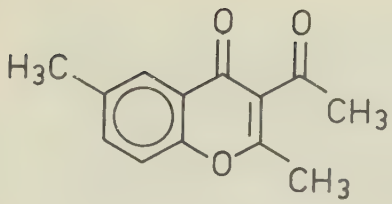
1) G.Wittig, F.Bangert, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2627 (1925).
2) G.Wittig, Liebigs Ann. Chem. 446, 155 (1926).
3) L.Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 3900 (1891).

sollte demnach nicht mehr möglich sein.
Wittig und Bangert formulierten ihre Umsetzungsprodukte als Oxime und nahmen unter Berücksichtigung stereochemischer Aspekte an, daß die Reaktion in folgender Weise (Schema I) ablaufen würde[4,5,6,7]:

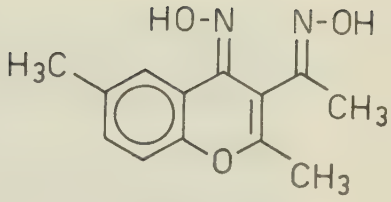
.1 In verdünnter Essigsäure, in Gegenwart von Natriumacetat, entsteht aus **1** und Hydroxylamin-hydrochlorid ein in zwei Substanzen auftrennbares Reaktionsgemisch, das nach Wittig aus dem " γ-Monoxim" **2** und dem " α-Dioxim" **3** bestehen soll. Das gelbe " γ-Monoxim" **2** reagiert in kalter Natronlauge zu einem Produkt, das Wittig als " γ-Dioxim" **5** bezeichnet.
Destillation dieses " γ-Dioxims" **5** im Vakuum beziehungsweise siebenstündiges Rückflußerhitzen in Natronlauge führt unter Wasserabspaltung zu einer Substanz, die als 2.6-Oxadiazin-Derivat **6** angesehen wurde.

---

4) Diese Arbeit wird zitiert
in Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie, 4.Aufl. Springer Verlag, Berlin 1952, E II 17, S 484,485,
5) in den Chemical Abstracts, Vol. 20, S 1410,1411,
6) im Chemischen Zentralblatt, 97, Band I, 1566,1567 (1926),
7) von A.Quilico, Isoxazoles and Related Compounds, in: R.H.Wiley, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, John Wiley & Sons, New York 1962, Vol. 17, S 7.

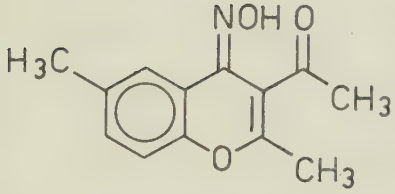


1



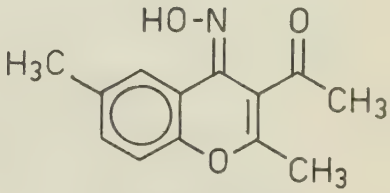
„α-Dioxim"

3



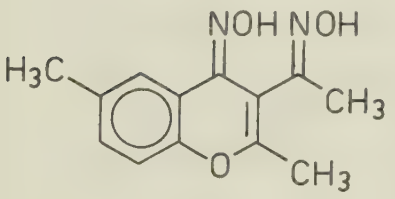
„γ-Monoxim"

2



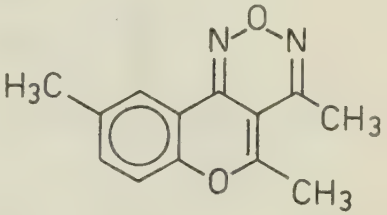
„α-Monoxim"

4



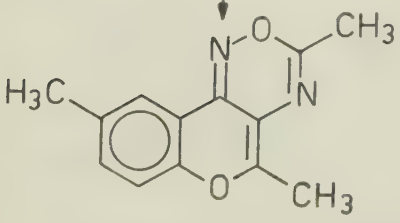
„γ-Dioxim"

5



„Anhydrid I"

6

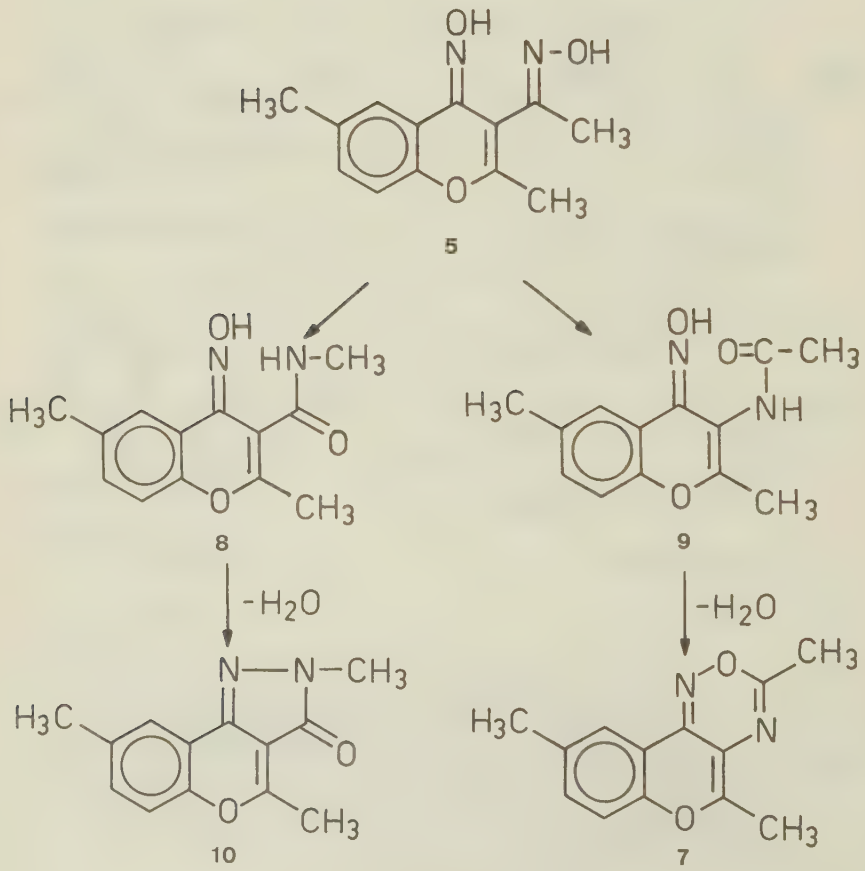


„Oxdiazin III"

7

SCHEMA I

Wird das " γ-Dioxim" **5** jedoch mit konzentrierter Schwefelsäure, Phosphorpentachlorid oder Acetylchlorid behandelt, so vollzieht sich nach Wittig in der Seitenkette eine Beckmann'sche Umlagerung, bei der entweder das Methylamid der Chromon-3-carbonsäure **8** oder das acetylierte 3-Amino-chromon **9** entstehen kann (Schema II).



SCHEMA II

Im ersten Fall müßte sich nach anschließender Wasserabspaltung der Pyrazolon-Ring **10** , im zweiten Fall der Oxadiazin-Ring **7** schließen.

Das "Beckmann-Produkt" zeigt allerdings keine basischen Eigenschaften und läßt sich auch nicht mit Hydroxylamin umsetzen, was nach Wittig für ein Pyrazolon **10** zutreffen müßte, weshalb er die Formel des 2.5-Oxadiazins **7** für wahrscheinlicher hält.

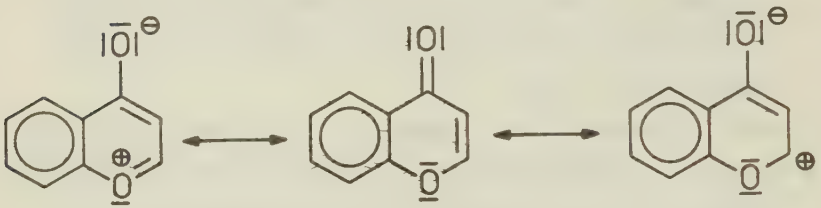
Das " γ -Dioxim" **5** kann reversibel mit konzentrierter Salzsäure zum gelben " γ-Monoxim" **2** verseift werden, das jedoch mit Beckmann's Reagenz keine Reaktion zeigt. Aus diesem Grund bevorzugt Wittig die Pyronoxim-Gruppierung. Weiterhin spricht für diese Formulierung, daß der 4-Pyron-Ring nicht mit Alkalien aufspaltbar, und das Oxim nicht zu verseifen ist.

Diese letztgenannten Eigenschaften bezeichnet Wittig als typisch für Chromonoxime.

Das " γ -Monoxim" **2** läßt sich durch mehrstündiges Erhitzen in Alkalien irreversibel in eine Substanz umwandeln, die als " α -Monoxim" **4** bezeichnet wurde, und die sich unter Beibehaltung der Pyron-Ringstruktur zu einem " α-Dioxim" **3** weiteroximieren läßt.

Es ist dasselbe "Dioxim", das sich als Nebenprodukt bei der Umsetzung von 2.6-Dimethyl-3-acetylchromon **1** mit Hydroxylamin in essigsaurer Lösung bildet.

1.2 Diese Aussagen stehen jedoch im Widerspruch zu der Tatsache, daß man Chromone **11a-c** als vinyloge Carbonsäure-Derivate ansehen kann.
Demnach sind die elektrophilen Eigenschaften des Carbonyl-Kohlenstoffes abgeschwächt[8,9,10].



11b **11a** **11c**

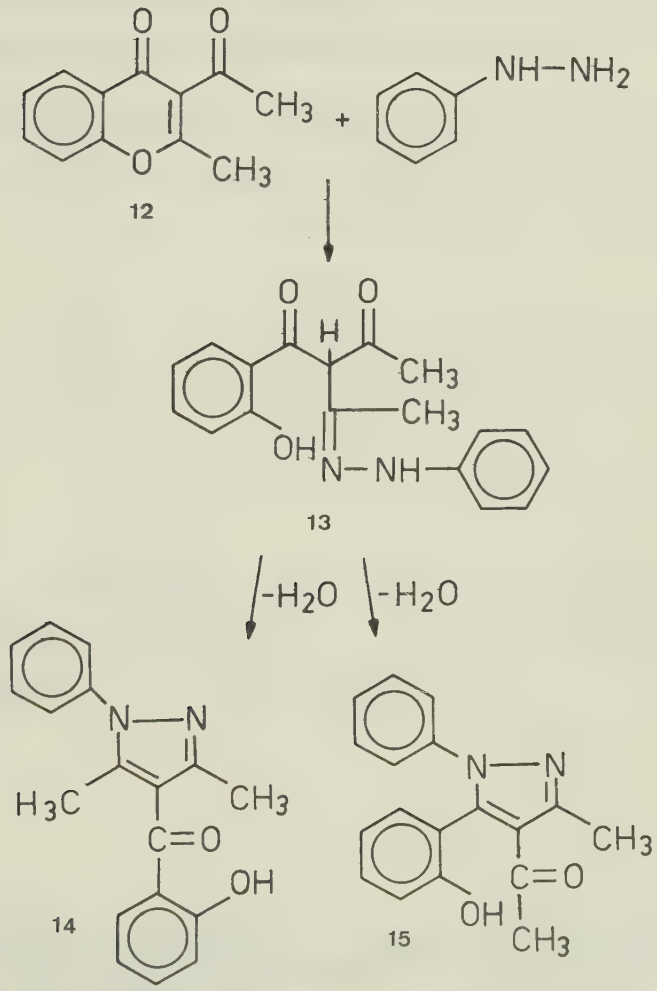
Die Keton-Gruppe läßt sich deshalb oft nicht mehr mit typischen Carbonyl-Reagentien umsetzen.
Man fand stattdessen, daß Chromon-Derivate unter dem Einfluß nucleophiler Reagentien ihren 4-Pyron-Ring öffnen, was durch den elektrophilen Charakter des C_2-Atoms bedingt ist.

1.2.1 So erkannten Baker und Butt, daß sich bei der Umsetzung von 2-Methyl-3-acetylchromon **12** mit Phenylhydrazin in alkoholischer Lösung keine der beiden Carbonyl-Gruppen umsetzen läßt[11].

---

8) F.Feist, Liebigs Ann. Chem. 257, 253 (1890).
9) W.Baker, V.S.Butt, J. chem. Soc. (London) 1949, 2142.
10) F.Eiden, Arch. Pharmaz. 293, 404 (1960).
11) vgl. Fußnote 9).

Sie isolierten stattdessen ein Pyrazol-Derivat **15** . Der Reaktionsablauf läßt sich in folgender Weise (Schema III) formulieren:

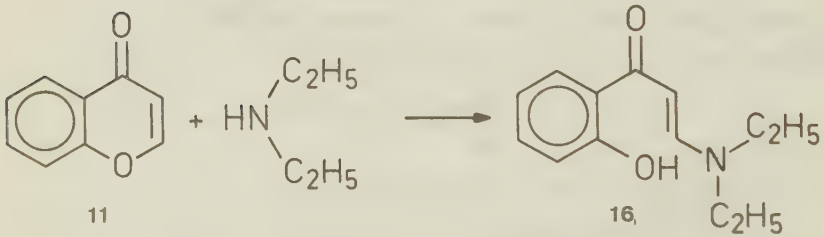


SCHEMA III

Primär erfolgt der Angriff des Phenylhydrazins am C_2-Atom des Chromons **12** unter Bildung eines Hydrazons **13** , das sich vom offenkettigen Triacyl-methan-Derivat ableitet. Der nachfolgende Ringschluß führt dann zu einem der beiden theoretisch möglichen Pyrazol-Abkömmlinge **14**,**15** , die sich mit Hilfe der Jodoform-Reaktion unterscheiden lassen.

1.2.2 Entsprechende Beobachtungen machten Eiden und Haverland[12], die in gleicher Weise aus 3-Benzoylchromon und Phenylhydrazin Pyrazole gewinnen konnten.

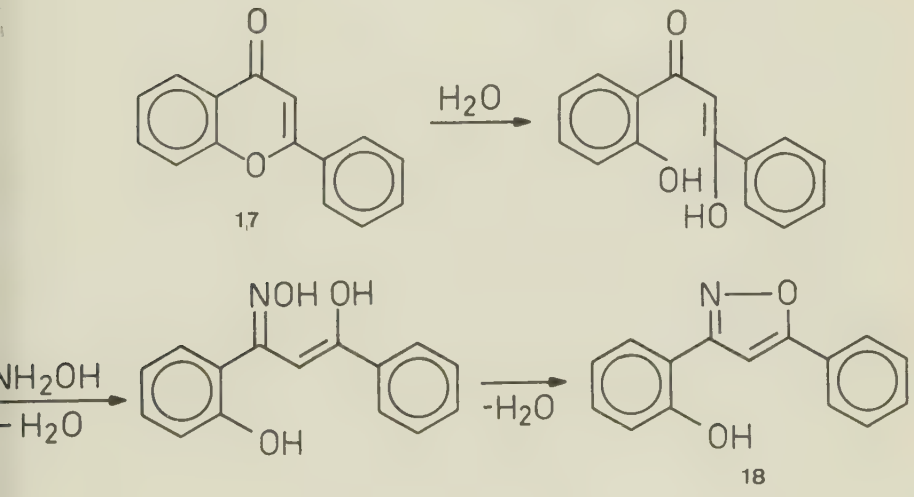
1.2.3 Setzt man Chromon **11** mit Diäthylamin um, so entsteht ein 3-Diäthylamino-o-hydroxyacryl-phenon **16** . Lockhardt[13] bewies damit eindeutig eine Chromon-Ringöffnung.



11 **16**

12) F.Eiden, H.Haverland, Arch. Pharmaz. 301, 819 (1968).
13) J.M.Lockhardt, E.M.Tauner, J. chem. Soc. (London), 1965, 3610.

1.2.4 Mit der Untersuchung der Reaktion von Chromon-Derivaten mit Hydroxylamin beschäftigten sich neben Wittig in neuerer Zeit Schönberg[14] und Shenoi[15].
Nach ihren Befunden entstehen aus Khellin beziehungsweise Flavon **17** und Hydroxylamin in Pyridin Isoxazole **18**.
Möglicherweise verläuft die Aufspaltung des 4-Pyron-Ringes nicht über einen nucleophilen Angriff des Hydroxylamins am C_2-Atom, sondern über eine hydrolytische Ringöffnung, eine Oximierung des Ketons mit anschließendem Isoxazol-Ringschluß[16].



14) A.Schönberg, M.M.Sidky, J. Amer. chem. Soc. 75, 5128 (1953).
15) R.B.Shenoi, R.C.Shah, T.S.Wheeler, J. chem. Soc. (London) 1940, 247.
16) vgl. Fußnote 7, S 34.

2. Problemstellung

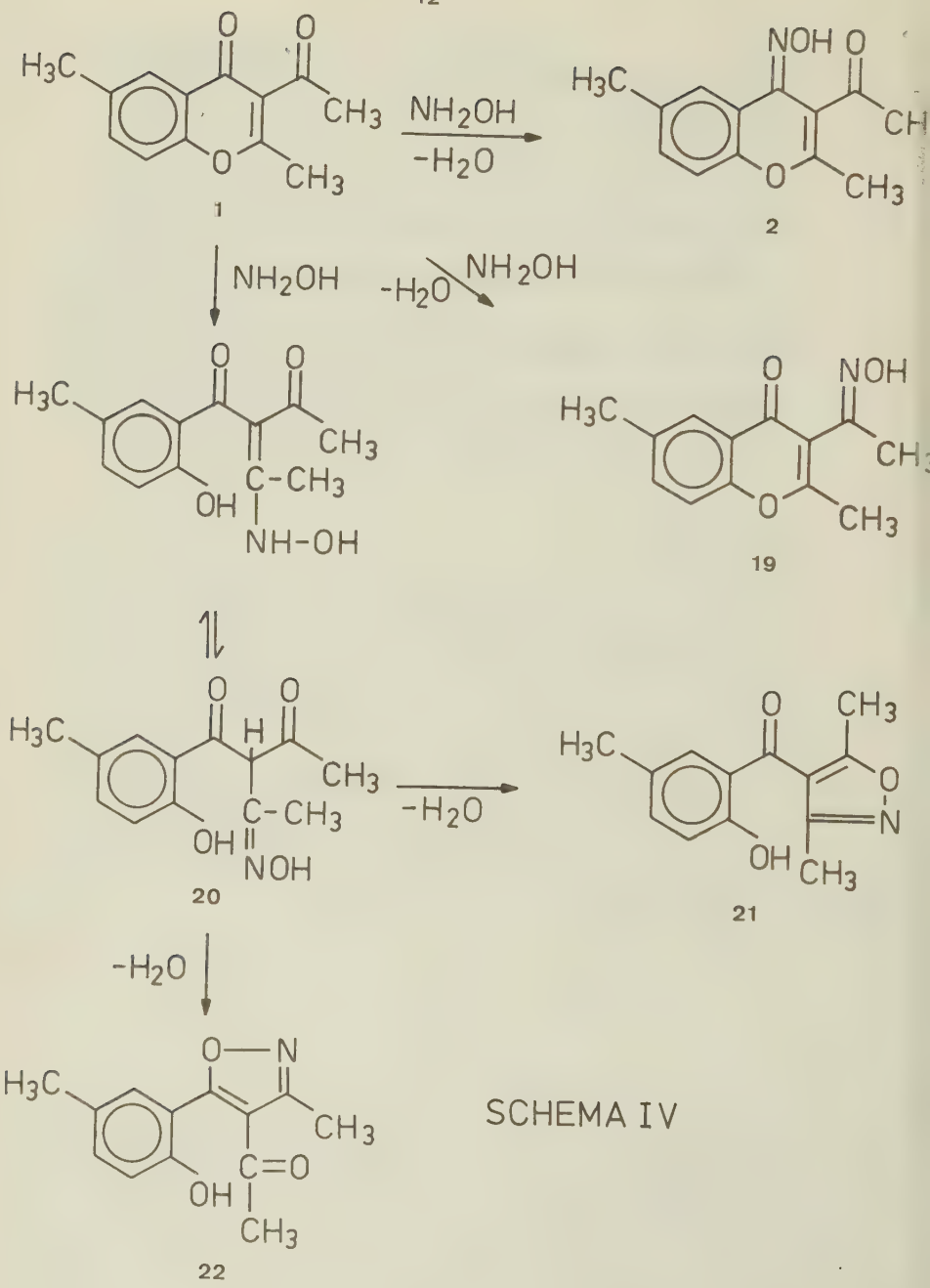
Diese widersprüchlichen Aussagen über das Reaktionsverhalten des Chromon-Systems gegenüber nucleophilen Reagentien ließen es lohnenswert erscheinen, die Umsetzung von 3-Acyl-chromonen mit Hydroxylamin erneut zu untersuchen.

Dabei mußten vor allen Dingen die Ergebnisse G.Wittig's und F.Bangert's überprüft werden, die eine Aufspaltung des 4-Pyron-Ringes in essigsaurem Medium ausschließen.

3. Umsetzung von 2.6-Dimethyl-3-acetylchromon **1** mit Hydroxylamin.

Wie ich fand, entsteht beim Erhitzen von 2.6-Dimethyl-3-acetylchromon **1** mit Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumacetat in verdünnter Essigsäure, den Angaben Wittig's entsprechend, ein Substanzgemisch, das sich gut mit Benzol in einen weißen Rückstand und eine gelb-kristalline, benzollösliche Verbindung auftrennen läßt. Diese besitzt die Summenformel $C_{13}H_{13}NO_3$, wie aus Elementaranalyse und massenspektroskopisch ermitteltem Molekulargewicht hervorgeht.

Unter Wasseraustritt hat sich ein Äquivalent 3-Acyl-chromon mit einem Äquivalent Hydroxylamin umgesetzt. Neben den möglichen Oxim-Strukturen **2**,**19** kann man die Reaktionsprodukte theoretisch als 4-Acyl-isoxazole **21**,**22** formulieren, vorausgesetzt Hydroxylamin öffnet den 4-Pyron-Ring durch nucleophile Reaktion am C_2-Atom. Intermediär müßte sich dann ein Triacyl-methan-Derivat **20** bilden, aus dem die isomeren Isoxazole **21**,**22** unter Wasseraustritt entstehen (Schema IV).


H3C
O
O
CH3
O
CH3
1
NH2OH
-H2O
NOH
O
CH3
2
NH2OH
-H2O
NH2OH
C-CH3
OH
NH-OH
19
20
-H2O
21
-H2O
22

SCHEMA IV

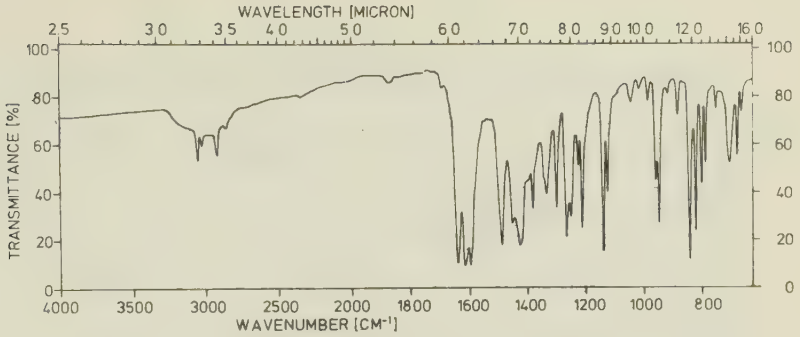


Abb. 1 IR-Spektrum von **21**

3.1 Das Infrarotspektrum mit einer äußerst schwachen OH-Absorption und einer Carbonyl-Bande bei 1640/cm spricht für eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen einer Carbonyl- und einer Hydroxyl-Gruppe des Reaktionsproduktes.

Diese Aussage bestätigt das Kernresonanzspektrum, da das mit D_2O austauschbare OH-Signal weit nach tiefem Feld verschoben ist.

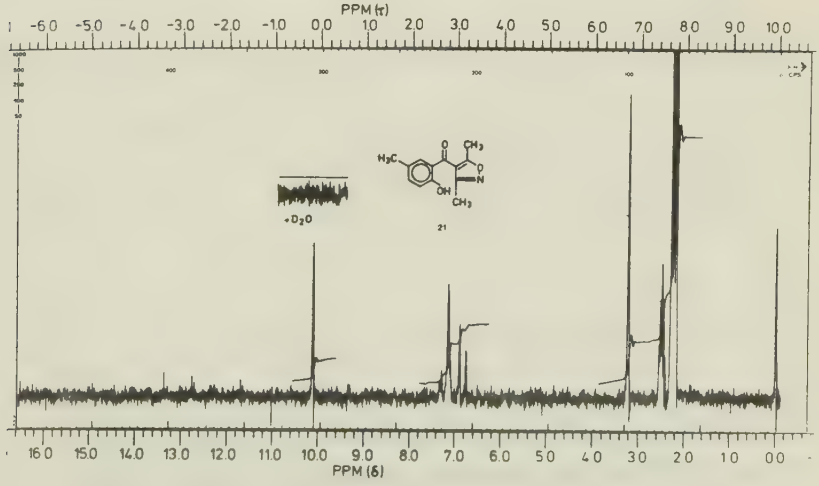


Abb. 2 NMR-Spektrum von **21**

Während die Singuletts bei 2.20, 2.25 und 2.30 ppm drei Methyl-Gruppen charakterisieren, erfahren die aromatischen Protonen eine Aufspaltung in ein Doppeldublett bei 7.0 ppm und in ein Singulett bei 7.2 ppm.
Der Vergleich ihrer Lage mit der der aromatischen Protonen des 2.6-Dimethyl-3-acetylchromons 1 bei 7.7 ppm liefert einem wichtigen Hinweis auf einen geöffneten Chromon-Ring. Die deutliche Signalverschiebung nach tiefem Feld, hervorgerufen durch den elektronenanziehenden Einfluß des 4-Pyron-Ringes, tritt hier nicht auf.
Der Wittig'schen Formulierung eines an der Pyron-Carbonyl-Gruppe oximierten 3-Acyl-chromons **2,4** widersprechen auch die Ergebnisse des Massenspektrums.

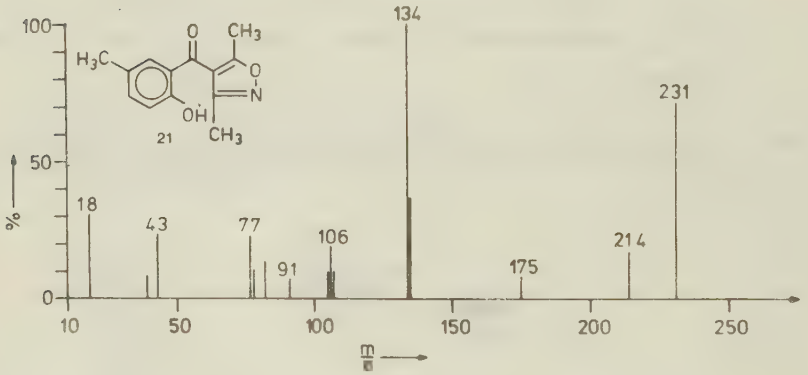
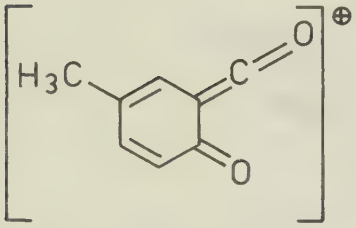


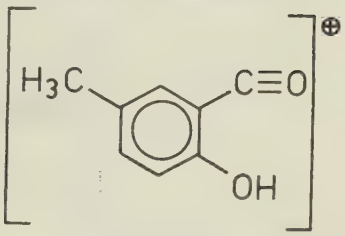
Abb. 3 Massenspektrum von **21**

Es treten neben dem Molpeak bei m/e 231 zwei Schlüsselbruchstücke mit den Massenzahlen 134 und 135 auf.

Sie entsprechen folgenden Fragmenten:



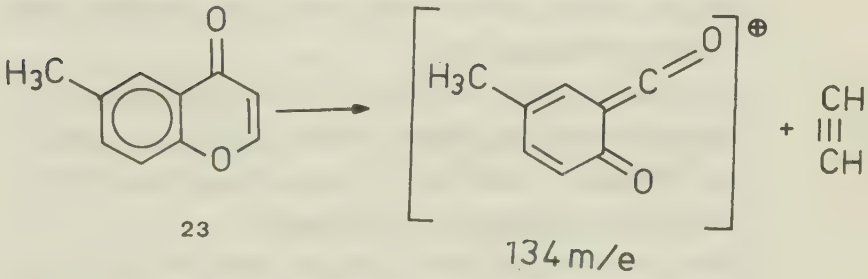
134 m/e



135 m/e

Das um eine Masseneinheit schwerere Ion ist durch gleichzeitige Wanderung eines Wasserstoffatoms während der Abbaureaktion entstanden.

Diese Bruchstücke treten vor allen Dingen bei Salicyloyl-Strukturen[17] auf, jedoch werden auch Chromon-Derivate **23** unter Spaltung des heterocyclischen Ringes im Sinne eines Dien-Zerfalls[18] abgebaut:



23

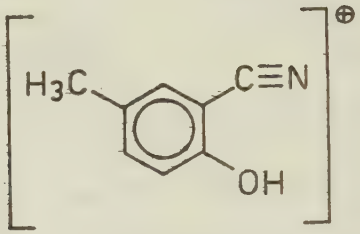
134 m/e

Läge ein Oxim **2,4** vor, so sollte eine derartige Fragmen-

17) H.Budzikiewicz, C.Djerassi, D.H.Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, Holden-Day, San Francisco 1967, S 199, 200.

18) G.Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966, S 176.

tierung ausgeschlossen sein. Man könnte eher ein Nitril-Bruchstück erwarten:



133m/e

3.2 Unterstützt werden diese spektroskopischen Aussagen, die eine 4-Acyl-isoxazol-Struktur **21** wahrscheinlich machen, durch folgende Reaktionen:

Die Substanz zeigt eine positive Eisen-III-chlorid-Reaktion.

Erst durch längeres Erhitzen in Acetylchlorid oder Acetanhydrid/Pyridin entsteht ein Acetyl-Derivat **24** .

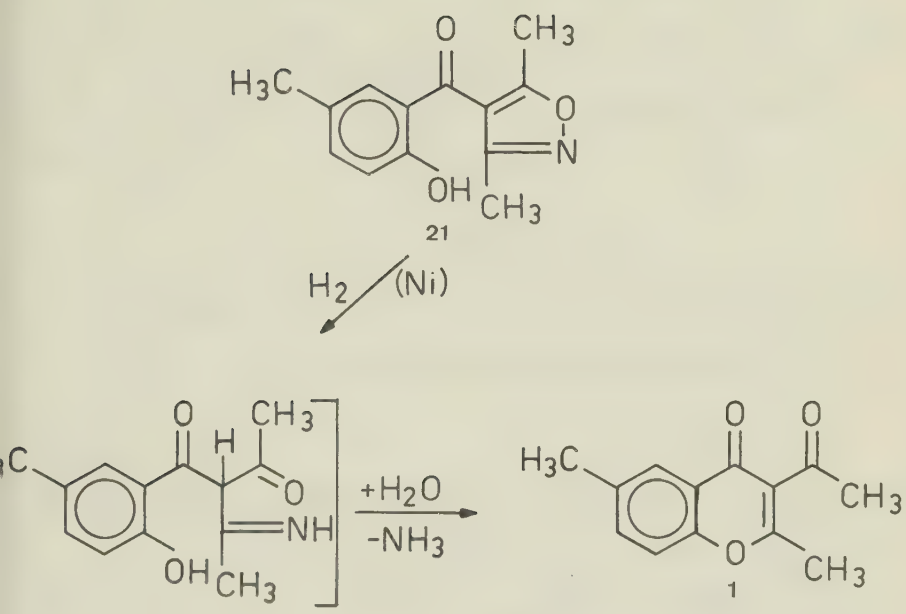
Mit Jod in alkalischer Lösung tritt eine deutliche Jodoform-Fällung nicht auf.

Außerdem läßt sich das Reaktionsprodukt **21** leicht in äthanolischer Lösung unter Anwendung von Raney-Nickel als Katalysator hydrieren[19]. Dabei bildet sich 2.6-Dimethyl-3-acetylchromon **1** und Ammoniak.

Diese Reaktion läßt sich am besten durch Isoxazol-Ringspaltung, Hydrolyse des gebildeten Imins und Chromon-Ringschluß erklären:

---

19) G.Stagno d'Alcontres, Gazz. chim. ital. 80, 441 (1950).



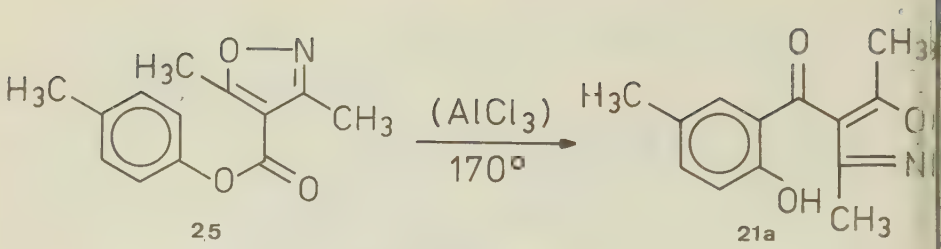
3.3 Schließlich gelang es mir, das so in seiner Struktur bewiesene 4-Acyl-isoxazol **21** auf eindeutigem Wege zu synthetisieren.

Die Verbindung entsteht bei 170°C aus dem 3.5-Dimethyl-4-isoxazolcarbonsäure-p-tolylester **25** und Aluminiumchlorid in einer Phenylester-Acylphenol-Umlagerung[20].

Die bei 100°C schmelzende Substanz **21a** zeigt mit **21** keine Schmelzpunktdepression. IR- und NMR-Spektren stimmen gut überein.

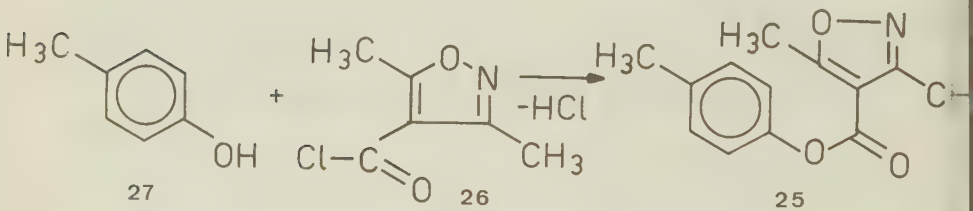
---

20) K.Fries, G.Finck, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 4271 (1908).



25 21a

Der eingesetzte Ester **25** ist in guter Ausbeute aus 3.5-Dimethyl-4-isoxazol-carbonsäurechlorid[21] **26** und 4-Methylphenol **27** in Pyridin darstellbar[22].



27 26 25

4. Umlagerung eines 4-Salicyloyl-isoxazols in ein 4-Acetyl-isoxazol (Isoxazol-Isomerisierung).

Formuliert man das Wittig'sche "γ-Monoxim" **2** als 4-Acyl-isoxazol **21**, so muß man sich fragen, wie man das isomere "α-Monoxim" **4** zu deuten hat, das aus dem "γ-Monoxim" **2** nach siebenstündigem Erhitzen in Sodalösung entsteht.

21) Hoffmann-La Roche, DRP 634286 v. 26. 8. 1936 (C.A. 31, 2 (1937)).
22) A.Einhorn, F.Hollandt, Liebigs Ann. Chem. 301, 95 (1898)

Schon lange bekannt ist die Aufspaltung von Isoxazolen durch Alkalien, die bei 3-unsubstituierten Verbindungen sehr glatt Nitrile liefert [23].

Bei substituierten Isoxazolen jedoch ist diese Aufspaltung erschwert oder nicht möglich.

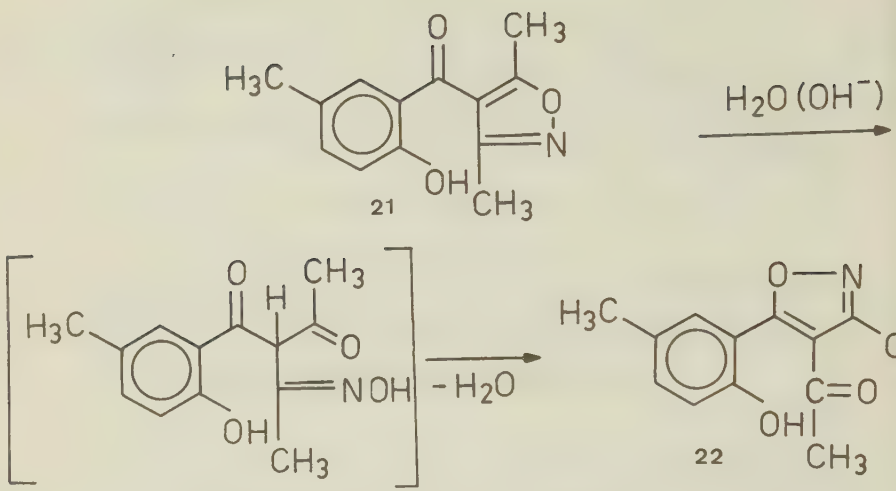
Beispielsweise sind 3.5-dialkylierte- und 3.4.5-trialkylierte Isoxazole gegen Alkalien resistent[24,25].

Führt man aber in 4-Stellung des Ringes eine Nitro-Gruppe ein, so erniedrigt sich die gesamte Elektronendichte des Isoxazols. Dadurch wird ein nucleophiler Angriff wahrscheinlicher[26].

Diese Erklärung dürfte auch für die Hydrolyse von Verbindung **21** zutreffen, denn der Salicyloyl-Substituent wird sicherlich einen elektronenvermindernden Einfluß auf den heterocyclischen Fünfring ausüben. Das aber begünstigt wiederum eine nucleophile Reaktion mit dem Hydroxid-Ion.

---

23) L.Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 3664 (1903).
24) L.Claisen, R.Stock, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 131 (1891).
25) vgl. Fußnote 7, S 44.
26) A.Quilico, C.Musante, Gazz. chim. ital. 72, 399 (1942).



4.2 Das Molekulargewicht 231 des isomeren Isoxazols **22** und die Elementaranalysen bestätigen die Summenformel $C_{13}H_{13}NO_3$.
Die im IR-Spektrum bei 3200/cm auftretende Absorptionsbande ist auf eine Hydroxyl-Funktion zurückzuführen,

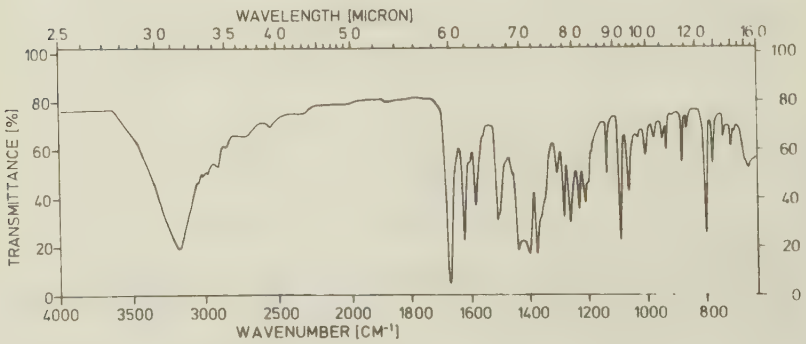


Abb. 4 IR-Spektrum von **22**

während das Maximum bei 1675/cm auf eine Acetyl-Gruppe hinweist.

Im NMR-Spektrum entsprechen die CH_3-Gruppen bei 2.15 (s), 2.30 (s) und 2.40 (s) ppm sowie die aromatischen CH-Resonanzfrequenzen bei 7.1 (dd) und 7.2 (s) ppm in Lage

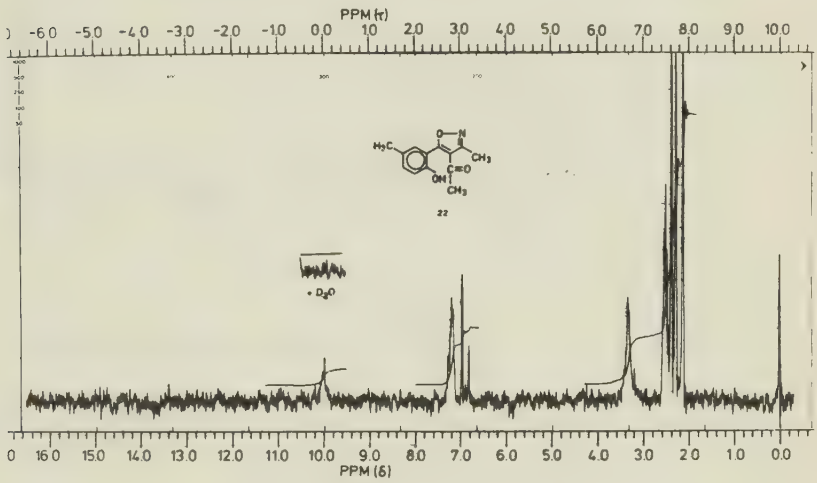


Abb. 5 NMR-Spektrum von **22**

und Aufspaltung etwa der isomeren Verbindung **21** . Auch hier überlagert sich das Aromaten-Singulett (C_3) mit dem nach tieferem Feld verschobenen Signal des Doppeldubletts (C_5/C_6).

Das durch D_2O austauschbare OH-Signal bei 10.0 (s) ppm tritt im Vergleich zu **21** bei höherem Feld auf, was einem geringeren, intramolekularen Chelatisierungseffekt entspricht.

Die Fragmentierung der Verbindung führt neben dem

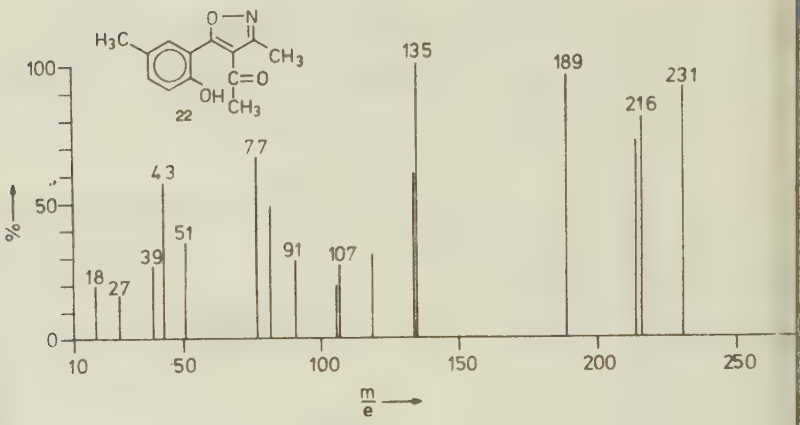
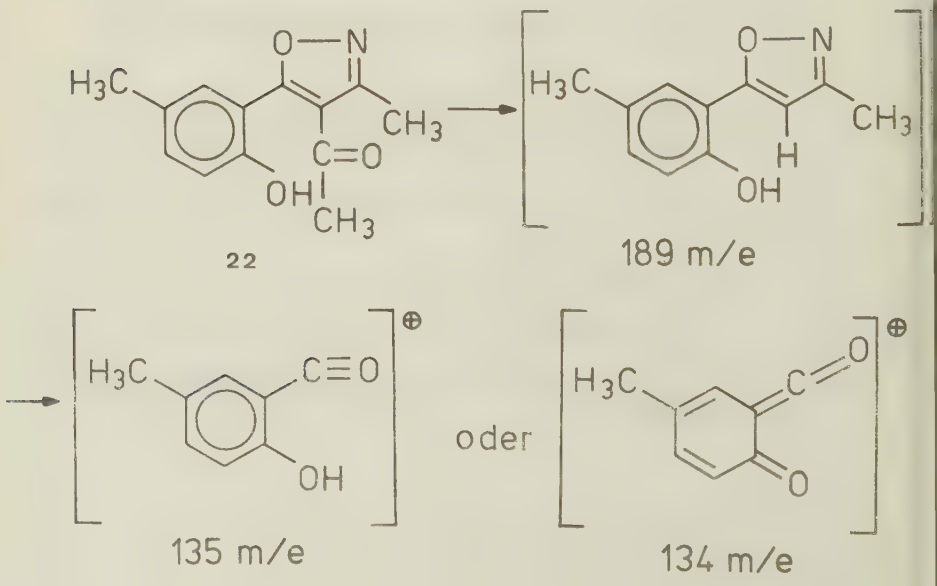


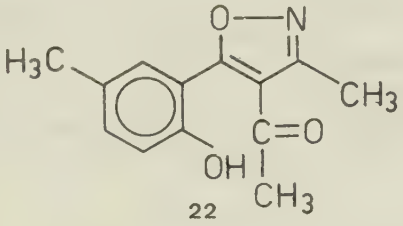
Abb. 6 Massenspektrum von **22**

Molpeak bei 231 m/e zu den wichtigen Bruchstücken 189 m/e, 135 m/e, 134 m/e und 43 m/e.

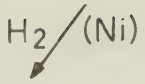


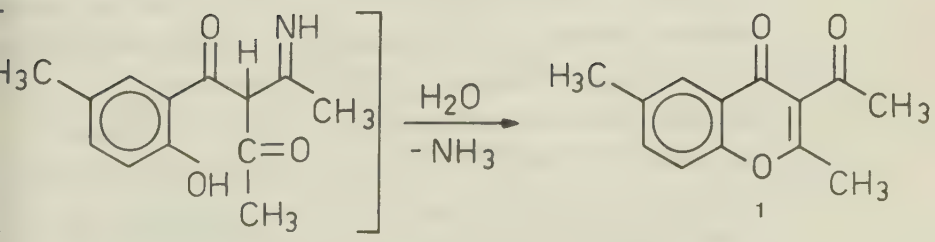
Der Massenzahl 43 entspricht ein Acetyl-Kation.

4.3 Eine Acetyl-Gruppe kann hier deutlich mit Jod in alkalischer Lösung als Jodoform nachgewiesen werden.
Zudem sollte dieses Isoxazol **22** unter Anwendung von Raney-Nickel als Katalysator hydrierbar sein. Das konnte ich durch Hydrierung in Äthanol bei 60°C bestätigen, wobei neben Ammoniak 2.6-Dimethyl-3-acetylchromon **1** entsteht.



22

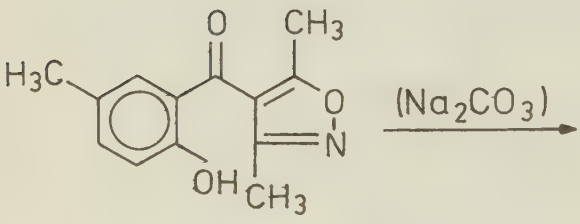




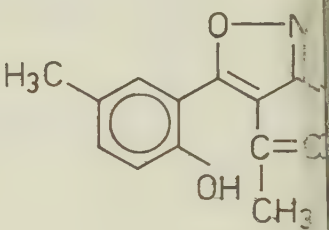
1

Erst nach zweistündigem Erhitzen entstand in Acetanhydrid/Pyridin ein Acetyl-Derivat **28**, was für den phenolischen Charakter der OH-Gruppe spricht.

4.4 Die Wittig'sche "Oxim-Isomerie" ist demnach eine Isoxazol-Isomerie, bei der sich das 3.5-Dimethyl-4-(5'-methylsalicyloyl)-isoxazol **21** irreversibel in das 3-Methyl-5-(1'-hydroxy-4'-methyl-2'-phenyl)-4-acetylisoxazol **22** umlagert.



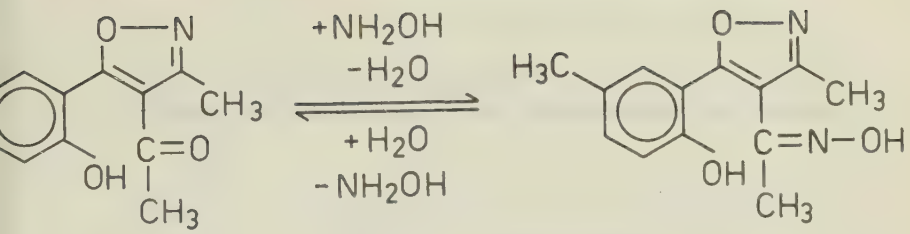
21



22

5. Darstellung von Isoxazol-acyl-oximen

5.1 Das 4-Acyl-isoxazol **22** läßt sich durch Erhitzen mit Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumacetat in verdünnter Essigsäure in das entsprechende Acet-oxim **29** umwandeln.
Das farblose Reaktionsprodukt ist mit der Verbindung identisch, die neben **21** aus 2.6-Dimethyl-3-acetylchromon **1** und Hydroxylamin entsteht und benzolunlöslich ist (= "α-Dioxim" **3**). Dieses Isoxazol-oxim **29** ist mit konzentrierter Schwefelsäure wiederum zum Keton **22** verseifbar.



22 29

1.1 Die Summenformel $C_{13}H_{14}N_2O_3$ resultiert aus dem massenspektroskopisch ermittelten Molekulargewicht von 246 und der Elementaranalyse.

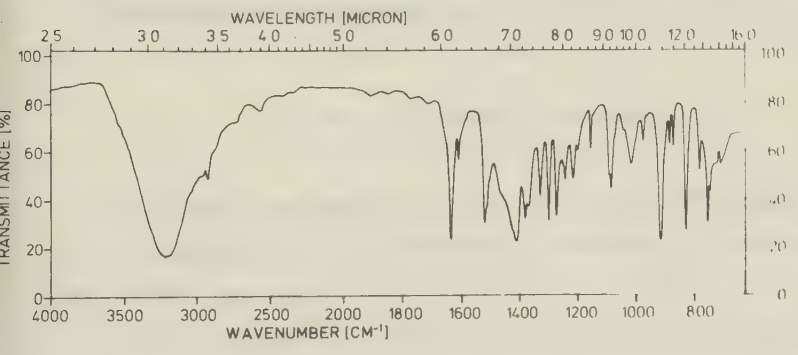


Abb. 7 IR-Spektrum von **29**

Das Verschwinden der Carbonyl-Absorption im IR-Spektrum bei 1675/cm spricht für eine Oxim-Bildung.
Im Kernresonanzspektrum treten jetzt zwei austauschbare CH-Singuletts auf, die sich auf Grund ihres funktionellen Unterschiedes deutlich in der Lage ihrer Signale unterscheiden.

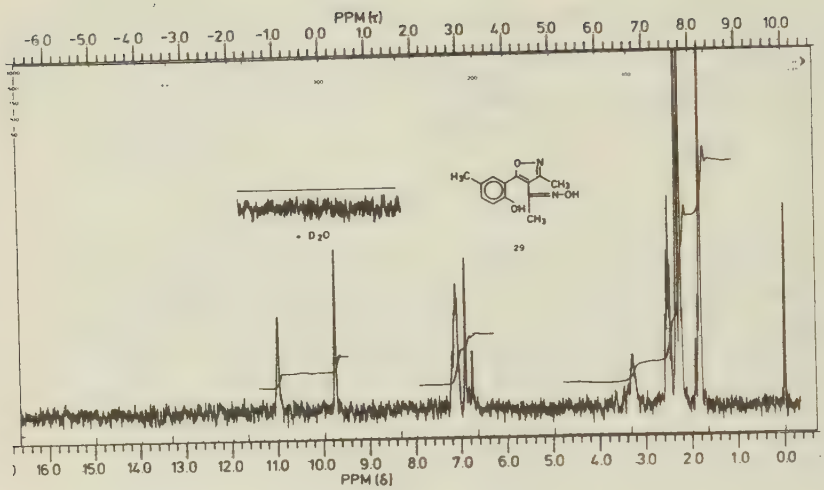


Abb. 8 NMR-Spektrum von **29**

Hier dürfte das Singulett bei 9.75 ppm der phenolischen-, das bei 11.0 ppm der Oxim-Hydroxyl-Gruppe zuzuordnen sein, wie ein Vergleich mit Spektren der Verbindungen **21** und **22** beziehungsweise des Salicyl-aldoxims[27] zeigt.
Die CH_3-Resonanzen treten bei 1.82 (s), 2.22 (s) und 2.30 (s) ppm auf. Die bekannte Aufspaltung der aromatischen Protonen in ein Doppeldublett bei 7.0 ppm und ein Singulett bei 7.16 ppm ist auch bei dieser Verbindung wieder zu erkennen.

5.1.2 Durch vorsichtiges Erwärmen in Acetanhydrid kann **29**

27) Varian NMR Spectra Catalog 1962, Spektrum 156.

in ein Monoacetyl-Derivat **30** überführt werden[28]. Unter gleichen Bedingungen reagieren die Phenole **21** und **22** nicht.

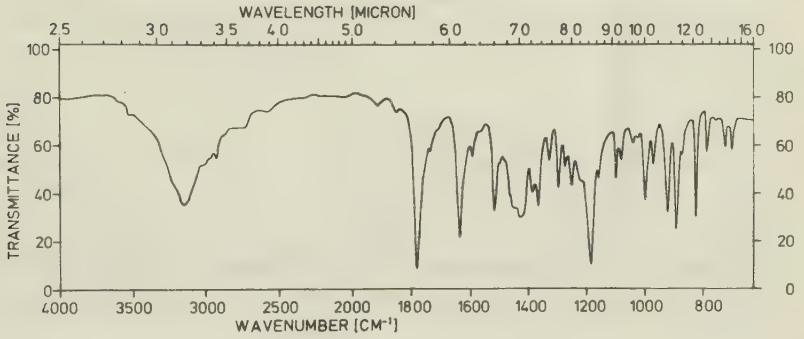


Abb. 9 IR-Spektrum von **30**

Dieser Oxim-Ester besitzt im IR-Spektrum Carbonyl-Absorptionen bei 1785/cm und 1190/cm, während im NMR-Spektrum

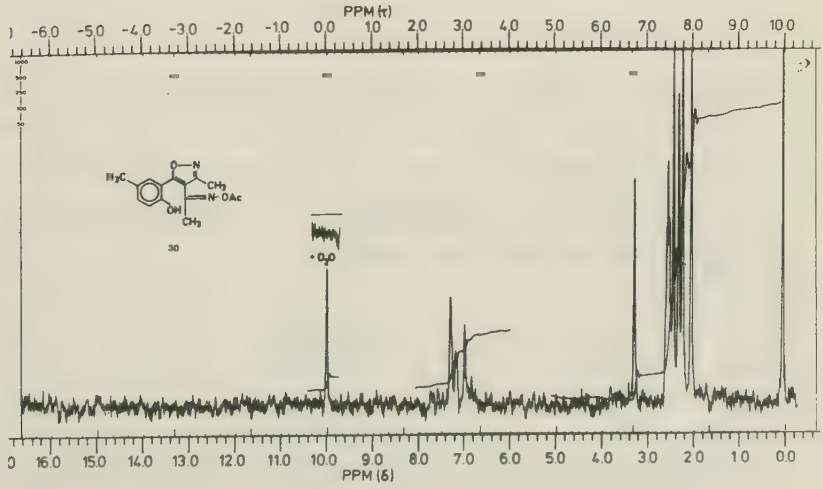


Abb. 10 NMR-Spektrum von **30**

das nach tiefstem Feld verschobene OH-Signal verschwunden ist.

5.1.3 Erhitzt man Substanz **29** jedoch zwei Stunden lang in Acetanhydrid/Pyridin, so wird ein Bisacetyl-Derivat **31** gebildet.

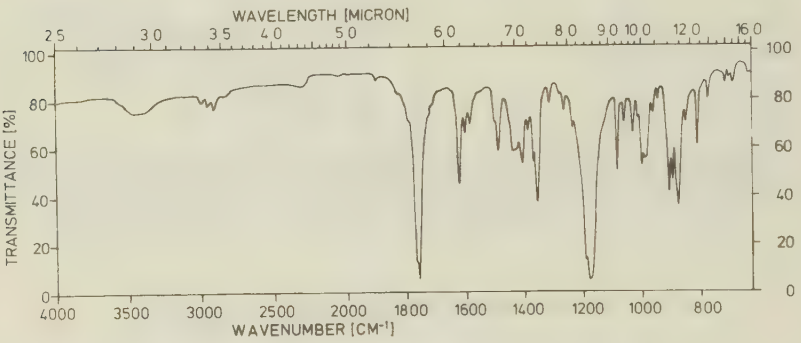


Abb. 11 IR-Spektrum von **31**

Im Infrarotspektrum kann man jetzt keine Hydroxyl-Absorption mehr erkennen. Die Carbonyl-Banden erscheinen bei 1760, (1770)/cm und bei 1180, (1195)/cm.
Auch das Kernresonanzspektrum des Bisacetyl-Derivates **31** zeigt jetzt keine OH-Resonanz mehr; die Zahl der Methyl-Gruppen hat sich auf fünf erhöht.

---

28) H.Metzger, Herstellung und Umwandlung von Oximen, in: Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1968, Band X/4, S 184.

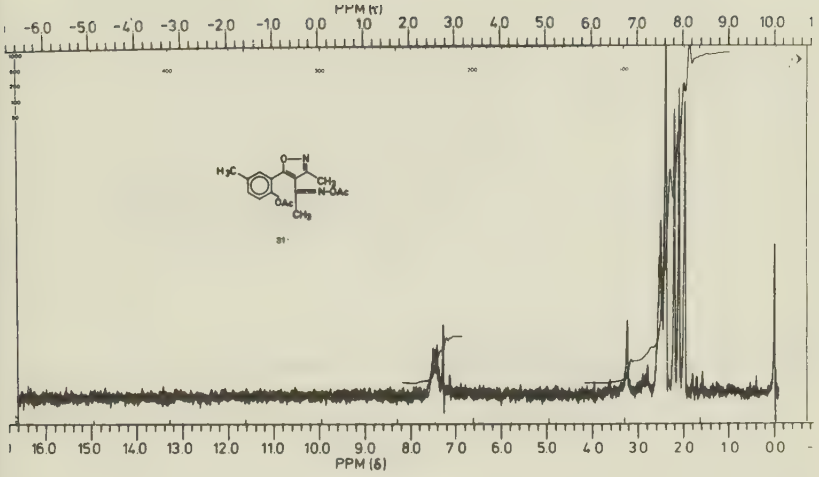
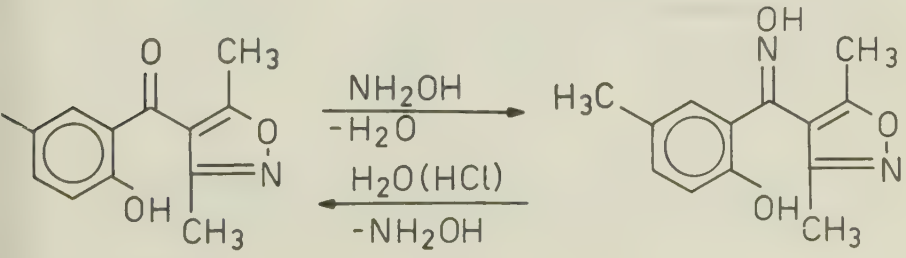


Abb. 12 NMR-Spektrum von **31**

Mir scheint damit in einfacher Weise bewiesen, daß das Molekül eine Phenol- und eine Oxim-Hydroxyl-Gruppe aufweist; eine Beobachtung, die der Wittig'schen "α-Dioxim" **3** Formulierung widerspricht.

.2 Das zu **22** isomere 4-Acyl-isoxazol **21** läßt sich mit Hydroxylamin in Natronlauge ebenfalls zum Isoxazol-acyl-oxim **32** (= "β-Dioxim" **5**) umsetzen, das sich reversibel zur Ausgangsverbindung **21** mit Salzsäure verseifen läßt.



21 **32**

5.2.1 Im IR-Spektrum von **32** erkennt man keine Carbonyl-Bande

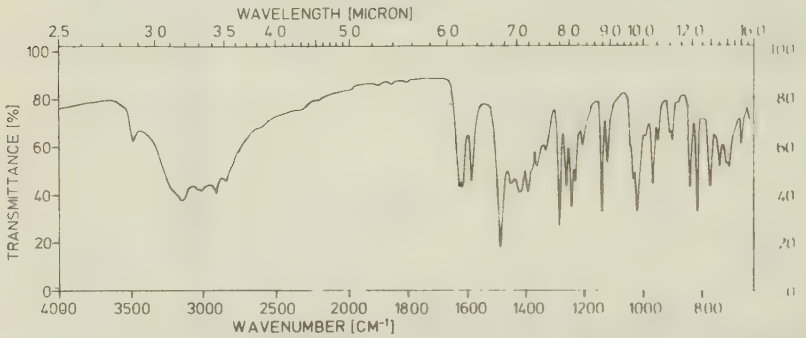


Abb. 13 IR-Spektrum von **32**

mehr, während im NMR-Spektrum die austauschbaren Singulet

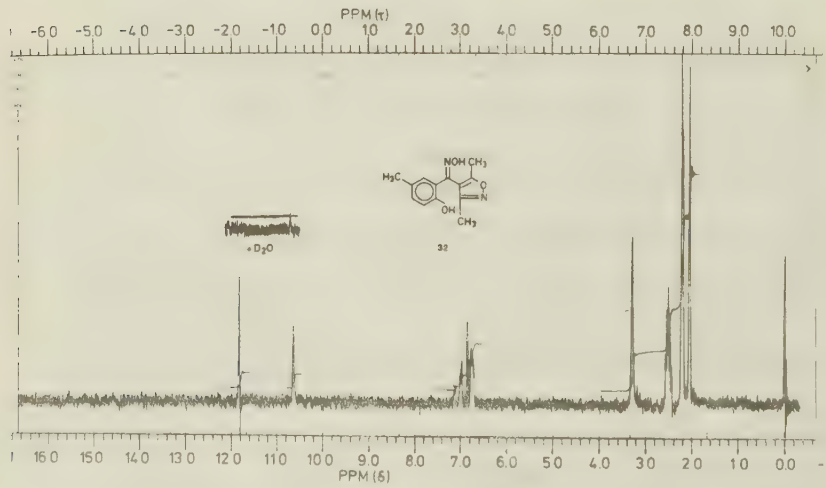


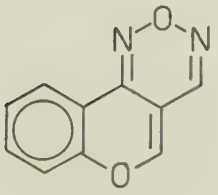
Abb. 14 NMR-Spektrum von **32**

bei 10.65 ppm und 11.85 ppm den beiden OH-Gruppen zugeordnet werden müssen. Die chemische Verschiebung dieser Signale nach tieferem Feld, verglichen mit Verbindung **29** , ist auf eine stärker ausgeprägte, intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zurückzuführen.
Die Zahl der aromatischen Wasserstoffe und die der Methyl-Protonen entspricht der Summenformel.

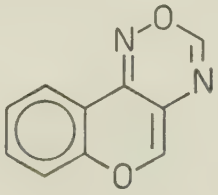
5.2.2 Dieses Acyl-isoxazol-oxim **32** läßt sich ebenfalls stufenweise acetylieren. Gelindes Erwärmen führt zum Oxim-Ester **33** (IR: 1775/cm, 1175/cm), längeres Rückflußerhitzen in Acetanhydrid/Pyridin läßt das Bisacetyl-Derivat **34** (IR: 1770/cm, 1190/cm) entstehen. Auch hier zeigen die Kernresonanzspektren nur noch ein- beziehungsweise kein OH-Singulett mehr.

6. Darstellung eines Isoxazolyl-benzoxazols und eines Isoxazolyl-benzisoxazols

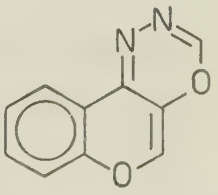
R.L.Mc Kee beschreibt in einer Zusammenfassung über Oxadiazine[29] drei Systeme von Benzopyrano-oxadiazinen:



35



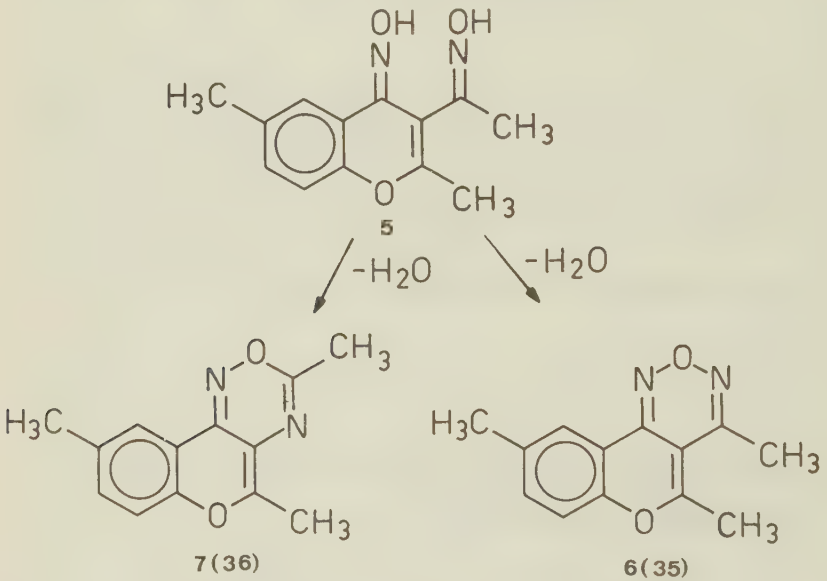
36



37

29) R.L.Mc Kee, The Oxadiazines, in: R.H.Wiley, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, vgl. Fußnote 7), S 457.

In dieser Arbeit und in den bekannten chemischen Nachschlagewerken und Handbüchern[30,4,5,6] wird zur Darstellung von **35** und **36** die in der Arbeit von G.Wittig und F.Bangert[1] angegebene Methode zitiert. Nach Wittig sollen sie aus dem "γ-Dioxim" **5** synthetisierbar sein.

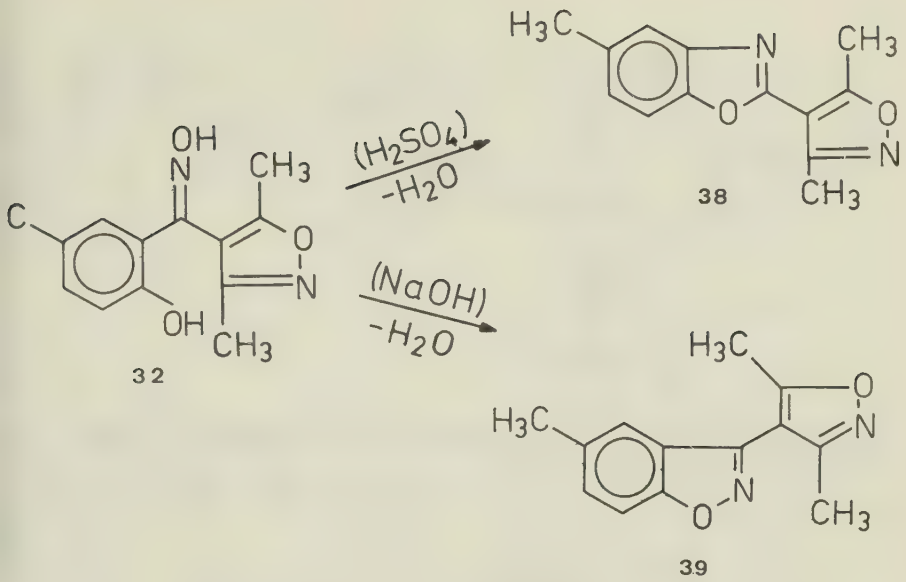


Und zwar soll **7** durch direkte Wasserabspaltung nach einer Beckmann'schen Umlagerung[31,32] in der Seitenkette zugänglich sein.

Legt man die von mir bewiesene Isoxazol-oxim-Formel **32** zu Grund, so ist ein derartiger Reaktionsverlauf nicht möglich; stattdessen sind Wasserabspaltungsprodukte in Form von Benzoxazol- beziehungsweise Benzisoxazol-Derivaten **38,39** denkbar:

---

30) The Ring Index, Second Edition 1960, S 417, 3232/3233.



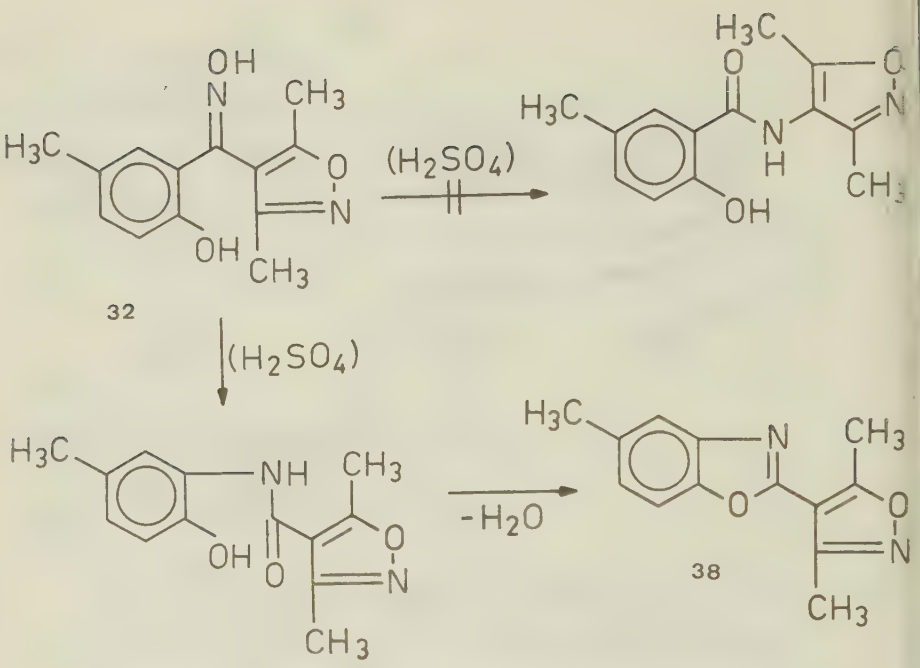
32 38 39

6.1 Bei genauem Einhalten der von Wittig angegebenen Reaktionsbedingungen konnte ich nach mehrstündigem Erhitzen von **32** in Schwefelsäure die beschriebene, farblos-kristalline Substanz vom Schmelzpunkt 144°C isolieren. Dabei wird der Elementaranalyse nach ein Äquivalent Wasser frei.

Da hier typische Beckmann-Bedingungen vorlagen, ist als primärer Reaktionsschritt eine Umlagerung zu erwarten:

---

31) E.Beckmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 19, 988 (1886).
32) J.Meisenheimer, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 3206 (1921).



6.1.1 Das IR- und das NMR-Spektrum machen deutlich, daß das Molekül keine OH-Gruppe mehr enthält.

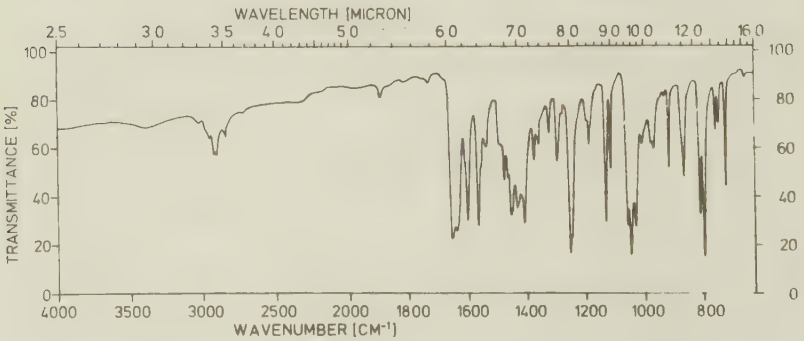


Abb. 15 IR-Spektrum von **38**

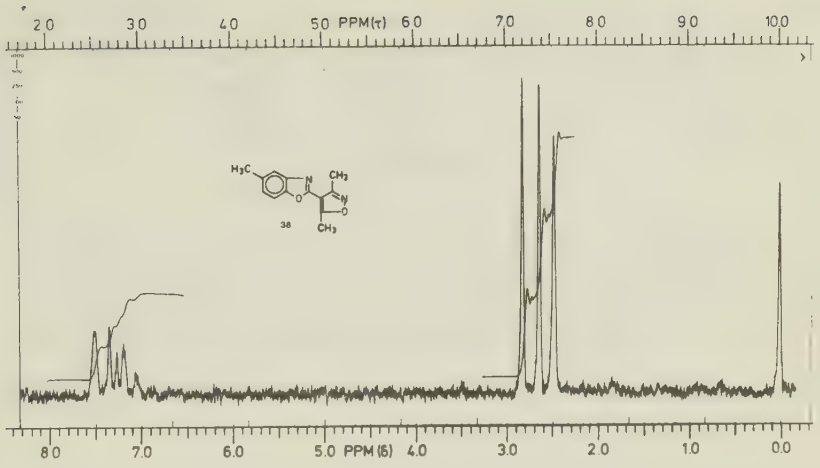
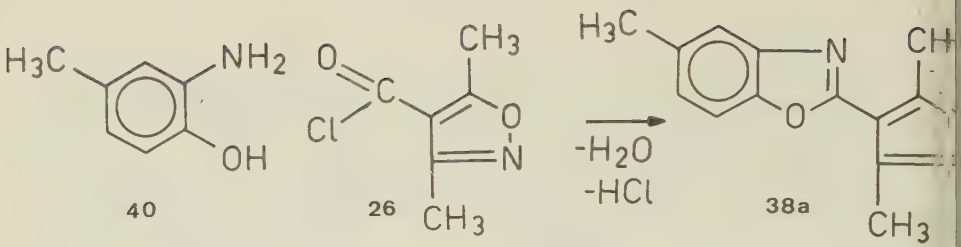


Abb. 16 NMR-Spektrum von **38** , ($CDCl_3$)

Die Signale bei 2.5 (s) ppm, 2.65 (s) ppm und 2.85 (s) ppm charakterisieren drei Methyl-Gruppen, während die drei aromatischen Protonen bei 7.3 ppm erscheinen.

6.1.2 Es gelang mir, das Benzoxazol-Derivat **38** auf eindeutigem Wege darzustellen.
3.5-Dimethyl-4-isoxazol-carbonsäurechlorid **26** wird zu diesem Zweck bei 160°C mehrere Stunden mit 2-Amino-4-methylphenol **40** erhitzt[33,34].

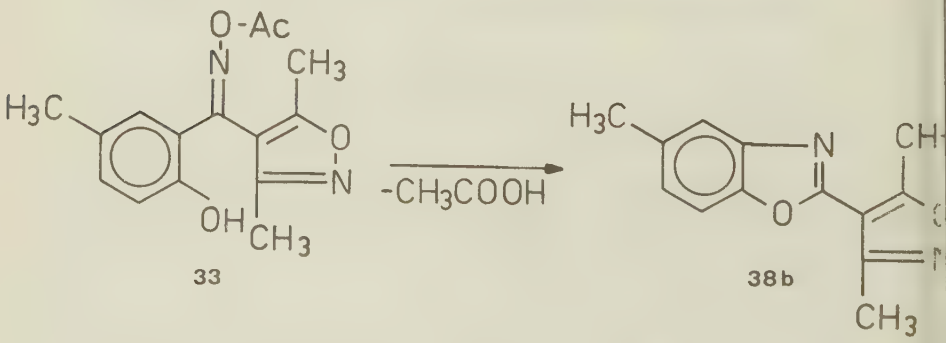
33) vgl. K.v.Auwers, H.Cerny, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 2692 (1898).
34) K.v.Auwers, O.Jordan, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 26 (1925).



40 26 38a

Durch anschließende Sublimation des Reaktionsgemisches im Wasserstrahlvakuum ist eine Substanz **38a** erhältlich, die mit dem Beckmann-Produkt **38** keine Schmelzpunktdepression zeigt und identische IR- und NMR-Spektren liefert.

6.1.3 Darüber hinaus ist diese Verbindung aus dem Oxim-Ester **33** darstellbar. Dieser spaltet beim Erhitzen in Anwesenheit von Alkalien Essigsäure ab und bildet unter gleichzeitiger Beckmann-Umlagerung das Isoxazolyl-benzoxazol[35] **38b**.



33 38b

6.1.4 Substituierte Benzoxazole finden in kosmetischen Sonnenschutzmitteln als Lichtfilter Verwendung. Das sind

35) A.H.Blatt, L.A.Russell, J. Amer. chem. Soc. 58, 1903 (193

Verbindungen, die den erythemwirksamen Bereich des Lichtes (UV-B, Wellenlänge 280 - 315 nm) absorbieren. Die UV-Spektren solcher Substanzen sind charakteristisch, denn sie weisen ein Maximum um 300 nm auf, dem sich ein steiler Abfall der Kurve bei etwa 315 nm anschließt[36].
Diese Merkmale liefern bei einem Spektrenvergleich von **38** und **39** mit bereits bekannten Benzoxazol-Derivaten **49** nützliche Hinweise auf gleiche Grundstrukturen.

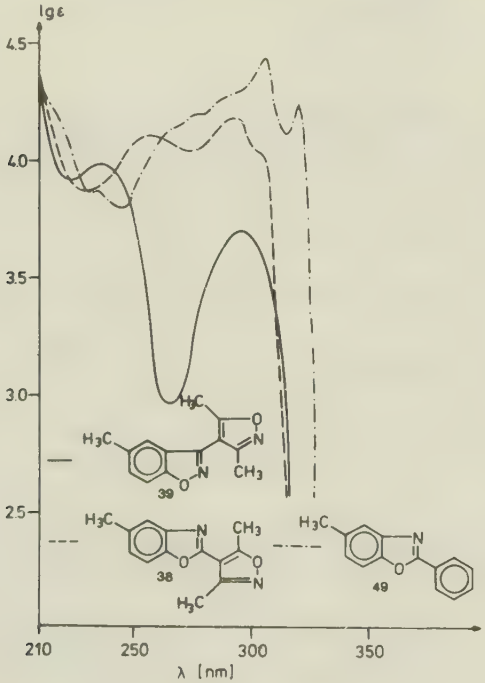
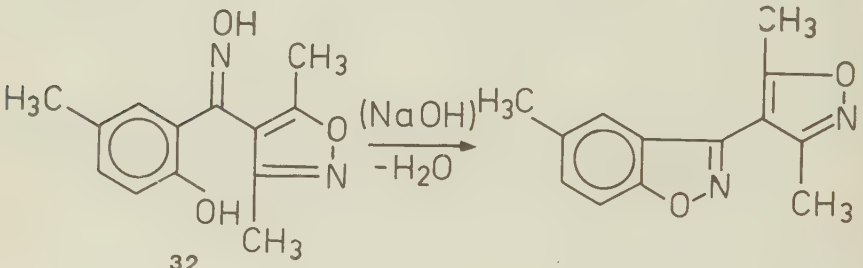


Abb. 17 UV-Spektrum von **38**, **39** und **49**.

36) vgl. F.Eiden, J.Tenczer, H.Melzer, Dtsch. Apotheker Ztg. 109.Jhrg. 43, 1646 (1969).

6.2 Das isomere Wasserabspaltungsprodukt **39** mit der Summenformel $C_{13}H_{12}N_2O_2$ ist eine bei 88°C schmelzende Verbindung.



32 **39**

Sie ist durch trockene Destillation von **32** (= " γ-Dioxim" **5**) im Kugelrohr darstellbar, wobei das übergehende Gemisch aus Reaktionsprodukt und Ausgangsstoff mit Natronlauge getrennt werden kann. Auch siebenstündiges Erhitzen des Isoxazol-acyl-oxims **32** in Natronlauge führt zum gleichen Wasserabspaltungsprodukt, wie durch Spektrenvergleich bewiesen werden kann.

6.2.1 Das Infrarotspektrum bestätigt, daß die starke OH-Absorp-

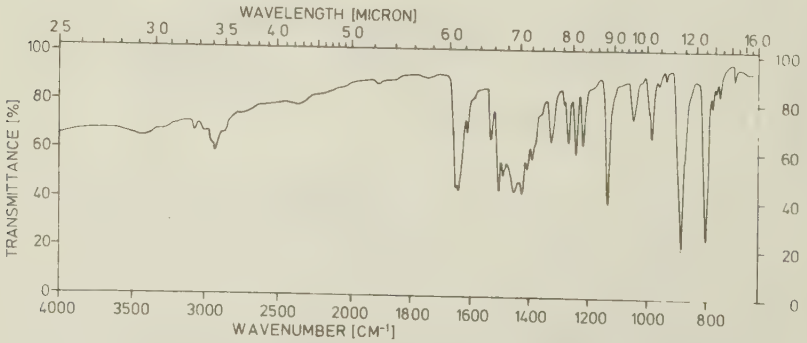


Abb. 18 IR-Spektrum von **39**

tion der Verbindung **32** bei **39** nicht mehr auftritt.

Im NMR-Spektrum sind lediglich Methyl-Singuletts bei

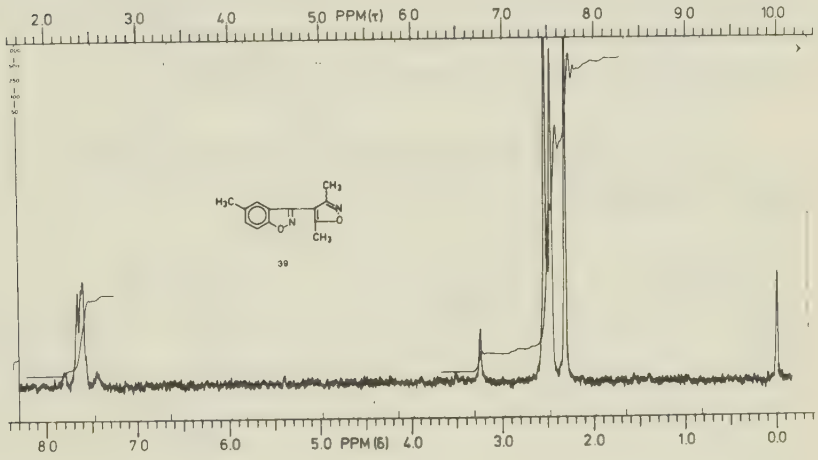


Abb. 19 NMR-Spektrum von **39**

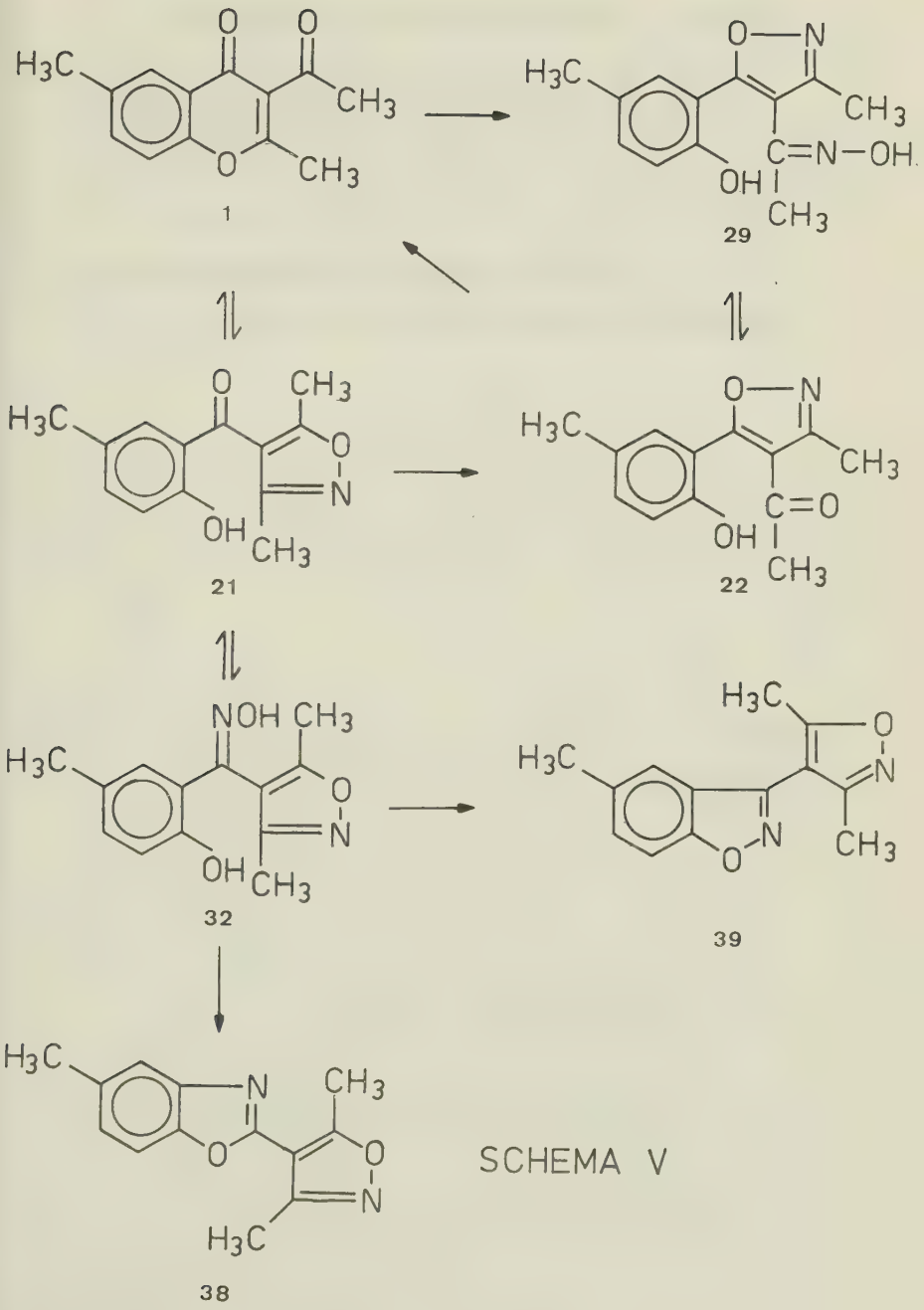
2.35 ppm, 2.45 ppm und 2.55 ppm, und ein Aromaten-Multiplett bei 7.65 ppm zu erkennen. Signale, die Hydroxyl-Protonen zugeordnet werden könnten, erscheinen nicht mehr im Spektrum.

Da im alkalischen Bereich eine Beckmann'sche Umlagerung auszuschließen und bei der Destillation des Isoxazol-acyloxims **32** eine Ringöffnung unwahrscheinlich ist, kann als Umsetzungsprodukt nur **39** in Frage kommen.

6.3 Meine Untersuchungen haben ergeben, daß beim Erhitzen von 2.6-Dimethyl-3-acetylchromon **1** mit Hydroxylamin-

hydrochlorid und Natriumacetat in verdünnter Essigsäure und in den nachfolgenden Reaktionsschritten Acyl-isoxazole **21**, **22** und Isoxazol-acyl-oxime **29**, **32** entstehen. Eine direkte Oximierung der Carbonyl-Gruppen unter Beibehalten der Chromon-Ringstruktur konnte ich nicht beobachten.

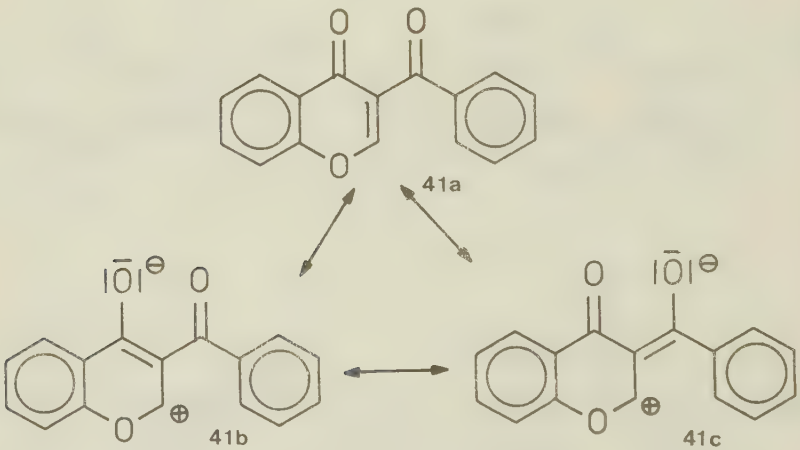
Das folgende Schema V verdeutlicht den neu interpretierten Reaktionsverlauf.



SCHEMA V

7. Umsetzung von 3-Benzoyl-chromon mit Hydroxylamin

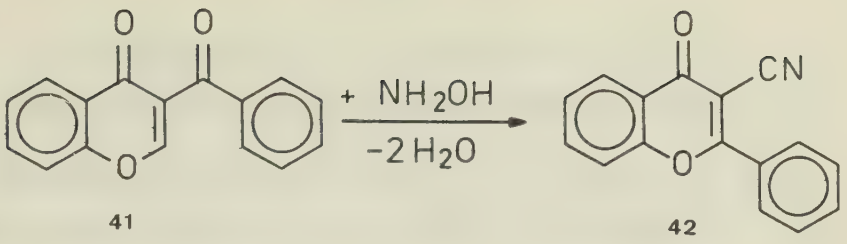
Der Angriff eines nucleophilen Reagenzes (z.B. Hydroxylamin) am C_2-Atom eines 3-Acyl-pyrons verläuft erfahrungsgemäß besser, wenn in 2-Stellung kein Substituent sitzt, wobei als Begründung die stärkere Positivierung des C_2-Atoms oder die fehlende sterische Hinderung durch einen Substituenten angeführt werden kann.



7.1 H.Haverland[37] erkannte die starke pH-Abhängigkeit der Reaktion von 3-Benzoyl-chromon **41** mit Hydroxylamin. Er isolierte in verschiedenen Medien drei Produkte, die sich in ihren Eigenschaften unterscheiden.

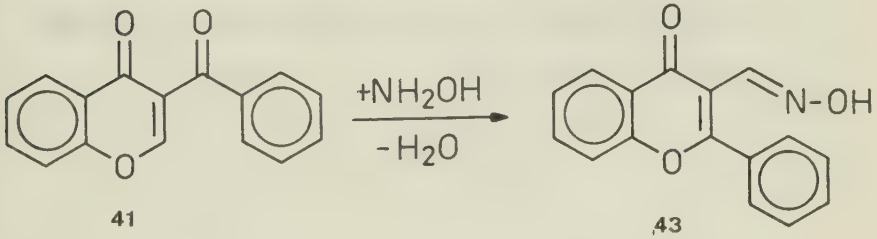
7.1.1 In äthanolischer Kalilauge verlief die Reaktion bis zum 3-Cyan-flavon **42 I**.

37) H.Haverland, Dissertation Berlin 1967.



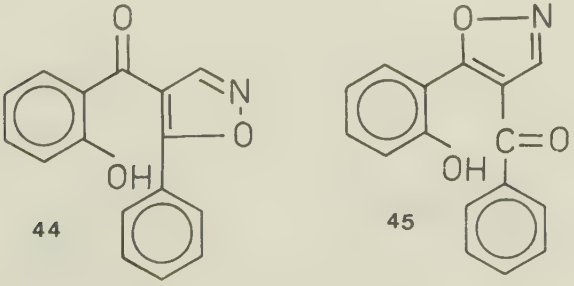
41 42

7.1.2 Die im schwach alkalischen Bereich (THF/Äthanol, Bariumcarbonat) zugängliche Substanz beschrieb er als Flavon-3-aldoxim **43**.



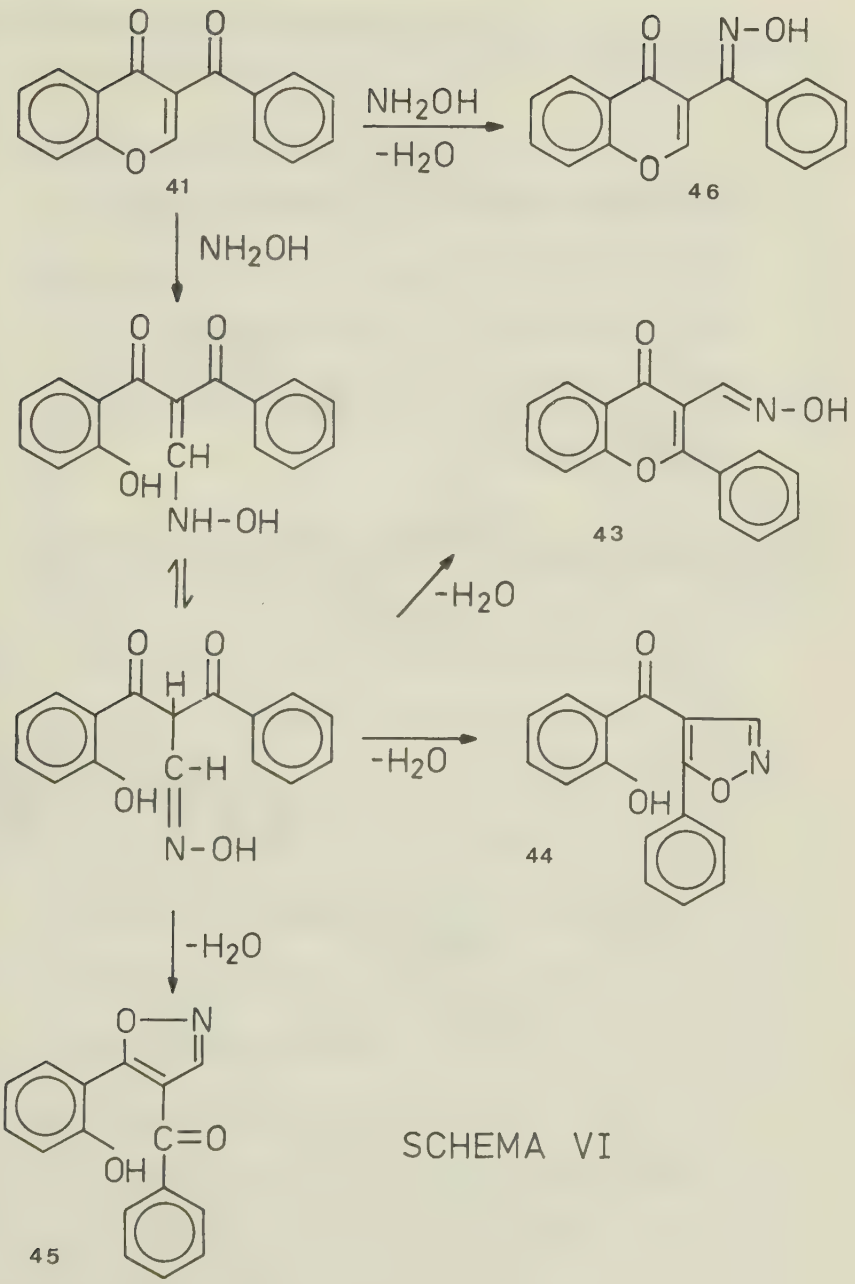
41 43

Der in Gegenwart von Ammoniumchlorid entstandenen Verbindung ordnete er eine der möglichen Isoxazol-Strukturen zu, wobei er sich jedoch nicht genau auf **44** oder **45** festlegte.



44 45

7.2 Ich setzte 3-Benzoyl-chromon **41** mit Hydroxylamin in drei verschiedenen pH-Bereichen um, im schwach sauren, im schwach alkalischen sowie im nahezu neutralen.
In jedem Fall reagierte ein Äquivalent Acyl-chromon mit einem Äquivalent Hydroxylamin unter Austritt eines Äquivalents Wasser.
Elementaranalysen und massenspektroskopisch ermittelte Molekulargewichte bestätigen die Summenformel $C_{16}H_{11}NO_3$ der drei isomeren Verbindungen.
Unter Annahme einer Chromon-Ringöffnung lassen sich die möglichen Reaktionsprodukte **43**,**44**,**45** folgendermaßen formulieren (Schema VI):


O
O
O
41
NH2OH
-H2O
O
N-OH
O
46
NH2OH
O
O
CH
OH
NH-OH
O
N-OH
O
43
-H2O
O
H
O
C-H
OH
N-OH
-H2O
O
N
O
OH
44
-H2O
O—N
C=O
OH
45

SCHEMA VI

7.2.1 Umsetzung in Gegenwart von Ammoniumchlorid (schwach saurer Bereich) II.

Mehrstündiges Rückflußerhitzen von 3-Benzoyl-chromon **41** mit Hydroxylamin-hydrochlorid und Ammoniumchlorid in wässrigem Äthanol führte zu einer gelb-kristallinen Substanz, die eine positive Eisen-III-chlorid-Reaktion zeigt. Schmelzpunkt- und IR-Spektrenvergleich bestätigen, daß die gleiche Verbindung auch bei Anwendung der Wittig-Bedingungen (verdünnte Essigsäure, Natriumacetat) entstanden war.

7.2.1.1 Ein Absorptionsmaximum tritt im IR-Spektrum oberhalb

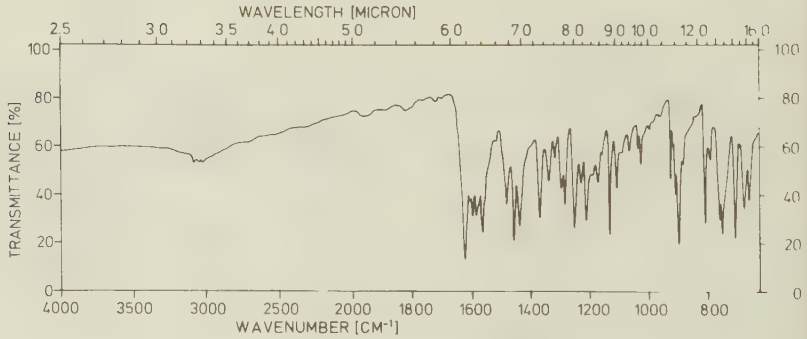


Abb. 20 IR-Spektrum von **44**

1600/cm bei 1630/cm auf. Es dürfte sich um eine Carbonyl-Bande handeln, die infolge intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung nach kleinen Wellenzahlen verschoben ist.

Erwartungsgemäß ist das austauschbare OH-Singulett bei 10.6 ppm im NMR-Spektrum weit nach tiefem Feld verschoben.

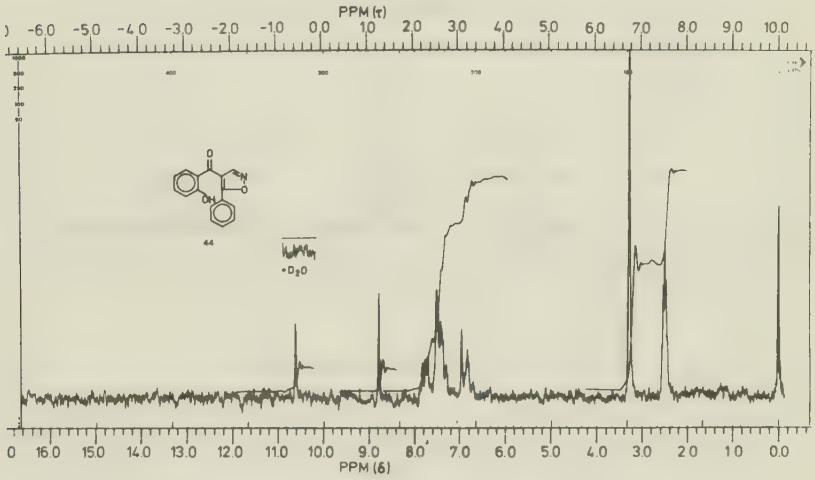


Abb. 21 NMR-Spektrum von **44**

Die neun aromatischen Protonen erscheinen bei 7.3 ppm, während das Singulett bei 8.8 ppm dem C_3-Proton des Isoxazol-Ringes zuzuordnen ist.

Das vergleichsweise synthetisierte 3-Methyl-5-phenyl-4-salicyloyl-isoxazol **47** zeigt bei 8.8 ppm kein Signal mehr, jedoch erscheint jetzt in dessen Spektrum ein Singulett einer Methyl-Gruppe bei 2.3 ppm.

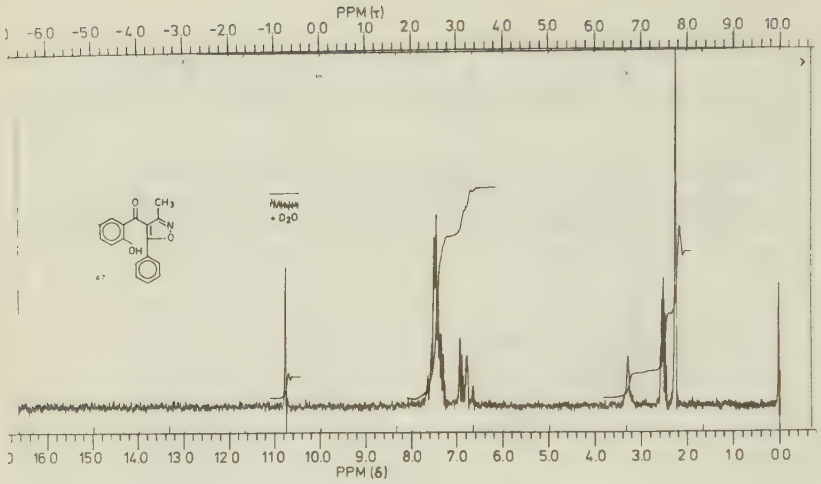


Abb. 22 NMR-Spektrum von **47**

Der UV-Spektrenvergleich der Verbindungen **21**, **44** und **47**

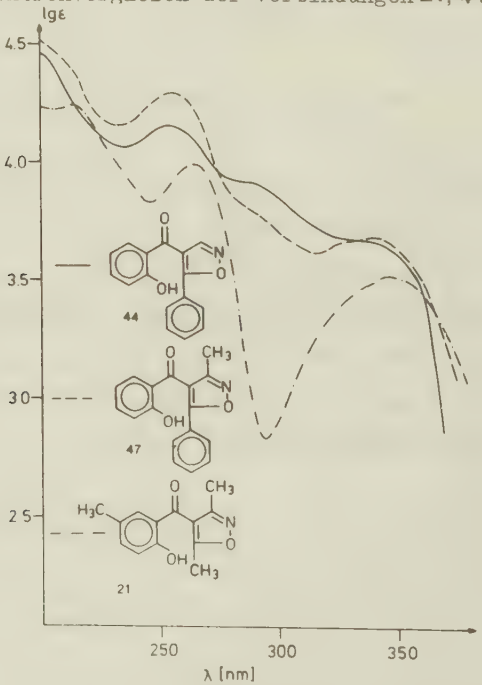
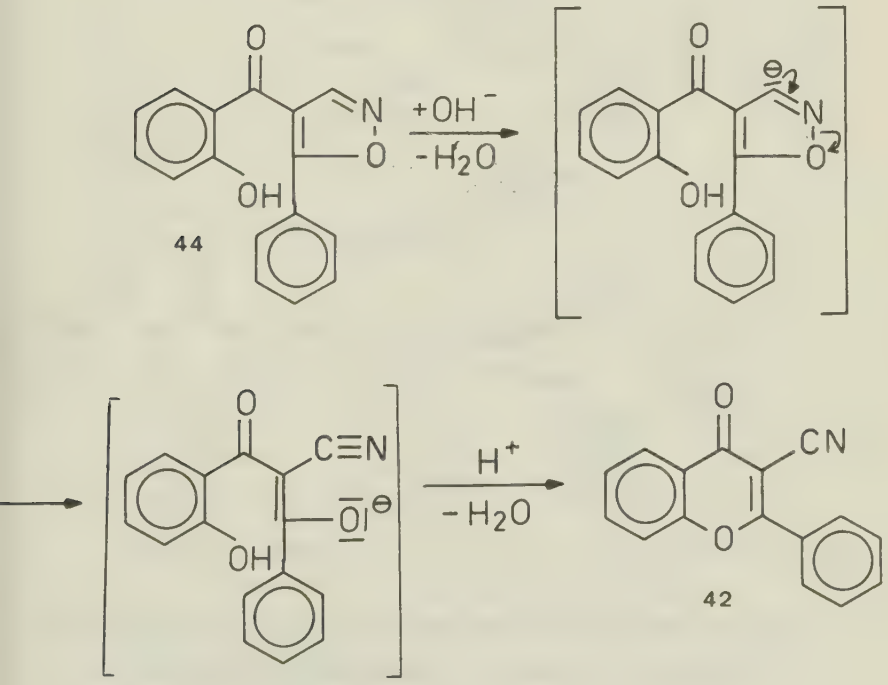


Abb. 23 UV-Spektrum von **21**, **44** und **47**.

zeigt, daß die Substanzen die gleiche Grundstruktur eines 4-Salicyloyl-isoxazols aufweisen.
In Anlehnung an die Interpretation der Arbeit Wittigs, verglichen mit **21** , ist demnach das Reaktionsprodukt als 4-Salicyloyl-5-phenyl-isoxazol **44** zu formulieren.

7.2.1.2 Da es sich bei **44** um ein in 3-Stellung unsubstituiertes Isoxazol handelt, sollte sich die hydrolytische Isoxazol-Ringspaltung nach Claisen[38] gut durchführen lassen.

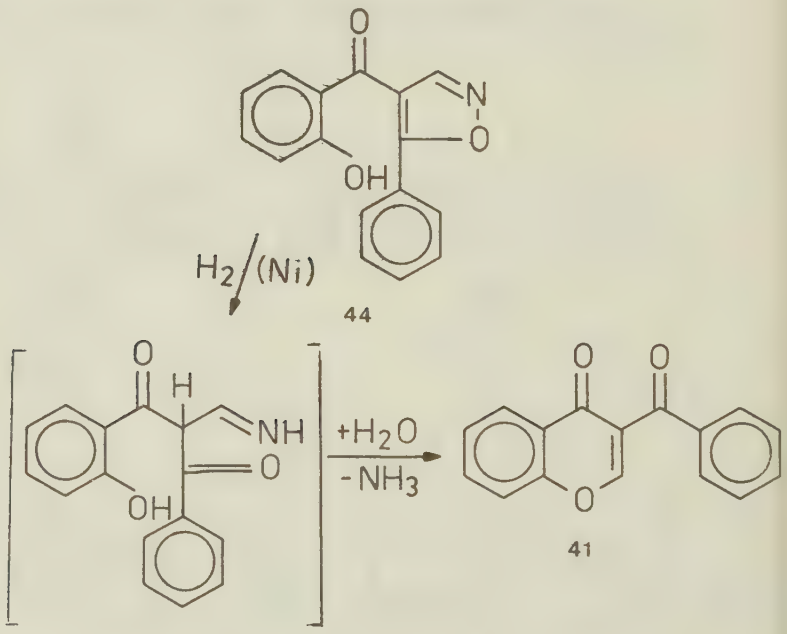


44 42

38) vgl. Fußnote 23) .

Ich konnte schon nach kurzem Erwärmen von **44** in wässrig-äthanolischer Kalilauge eine Verbindung isolieren, die in ihren Eigenschaften mit dem 3-Cyan-flavon **42** übereinstimmt.

7.2.1.3 Die katalytische Hydrierung von **44** mit Raney-Nickel in Äthanol führte, wie erwartet, zum 3-Benzoyl-chromon **41** , wobei außerdem Ammoniak nachweisbar war.



Diese Reaktion läßt sich wiederum am besten durch hydrogenolytische Aufspaltung des Isoxazol-Ringes, Hydrolyse des gebildeten Imins und Chromon-Ringschluß erklären.

7.2.2 Umsetzung in Gegenwart von Kaliumcarbonat (schwach alkalischer Bereich) III.

3- Benzoyl-chromon **41** setzt sich im schwach alkalischen Medium, in Anwesenheit von Kaliumcarbonat, mit Hydroxylamin zu einer farblosen Substanz vom Schmelzpunkt 152°C um.

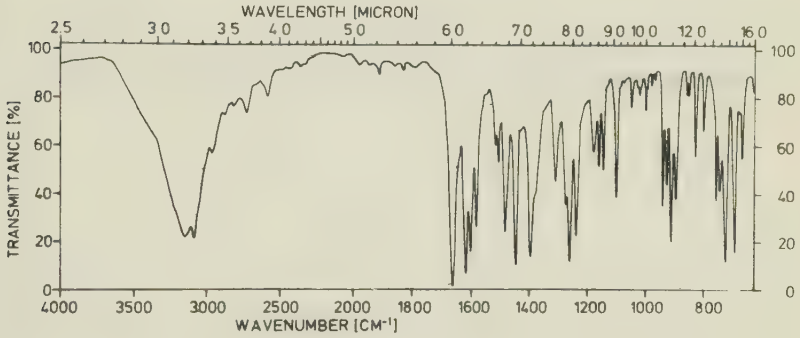


Abb. 24 IR-Spektrum von **45**

7.2.2.1 Diese Verbindung **45** weist im Infrarotspektrum ein Absorptionsmaximum bei 3100/cm auf, neben dem bei 1665/cm eine Carbonyl-Bande auftritt.

Das Kernresonanzspektrum zeigt ein Aromaten-Multiplett bei 7.3 ppm, ein austauschbares OH-Singulett bei 10.1 ppm sowie ein Signal bei 8.85 (s) ppm, das mit dem C_3-Proton des Isoxazols **44** vergleichbar ist.

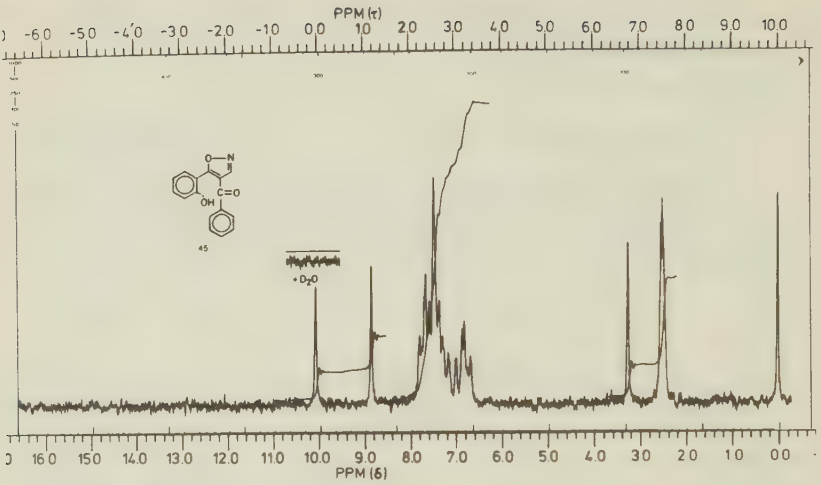
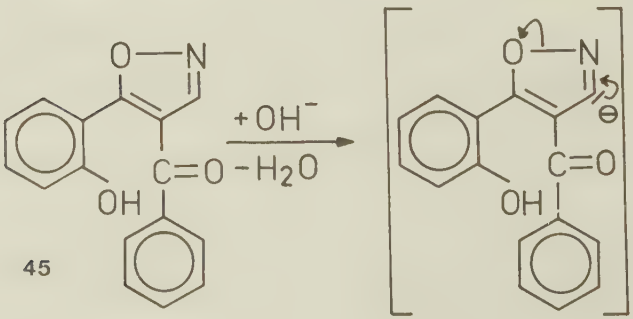
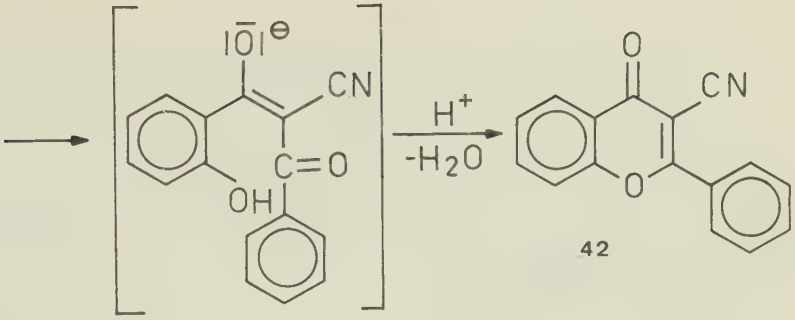


Abb. 25 NMR-Spektrum von **45**

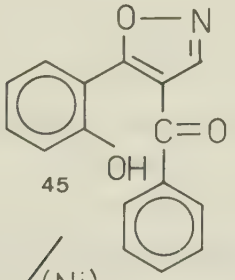
7.2.2.2 Die Annahme, daß ein isomeres Isoxazol-Derivat **45** entstanden ist, wird auch hier wieder durch hydrolytische Ringspaltung nach Claisen und durch Hydrogenolyse bestätigt.



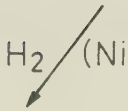


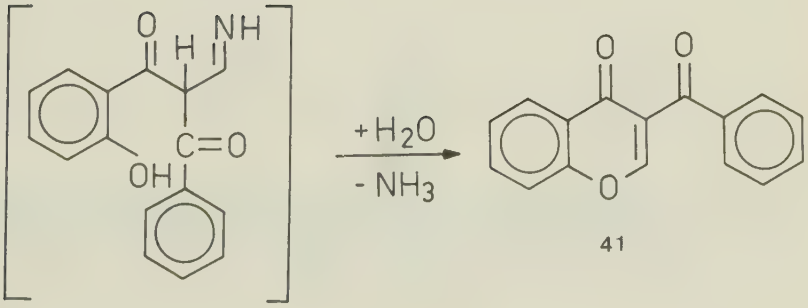
42

Nach der Claisen-Methode entsteht ein 3-Cyan-flavon **42** , während die katalytische Hydrierung auch hier 3-Benzoyl-chromon **41** und Ammoniak liefert:



45





41

Diese Aussagen beweisen, daß das Umsetzungsprodukt als 4-Benzoyl-5-o-hydroxyphenyl-isoxazol **45** zu formulieren ist.

7.2.3 Umsetzung in Anwesenheit von Kaliumcarbonat (schwach saueres Reaktionsmedium) **IV.**

In geringer Ausbeute konnte ich eine dritte isomere Substanz isolieren, die aus 3-Benzoyl-chromon **41** und Hydroxylamin-hydrochlorid unter Kaliumcarbonat-Zusatz in Äthanol/Tetrahydrofuran entsteht. Der pH-Wert liegt bei dieser Reaktion im schwach sauren Bereich, nahe dem Neutralpunkt. Eine Isoxazol-Struktur darf hier bereits ausgeschlossen werden, denn die beiden, theoretisch möglichen Isoxazole sind durch die beiden vorangegangenen Verbindungen **44**,**45** beschrieben und gesichert.
Außerdem läßt sich diese dritte isomere Substanz unter gleichen Bedingungen nicht hydrieren.
In Betracht käme also nur noch ein Oxim des 3-Benzoyl-chromons **46** oder das Flavon-3-aldoxim **43**.
Hier kann jedoch eine weitere Einschränkung gemacht werden, da die Substanz unter Wasseraustritt in das 3-Cyan-flavon **42** überführt werden kann. Für ein Oxim des 3-Benzoyl-chromons **46** wäre ein derartiges Verhalten nicht erklärbar.

7.2.3.1 Im IR-Spektrum tritt neben einer Hydroxyl-Absorption bei 3250/cm eine für Chromone und Flavone typische Carbonyl-

Bande[39] bei 1655/cm auf.

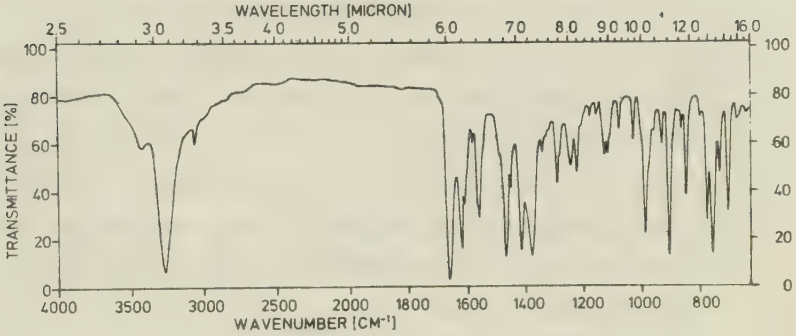


Abb. 26 IR-Spektrum von **43**

Das NMR-Spektrum weist ein austauschbares OH-Singulett bei 11.2 ppm und ein Aromaten-Multiplett bei 7.8 ppm auf.

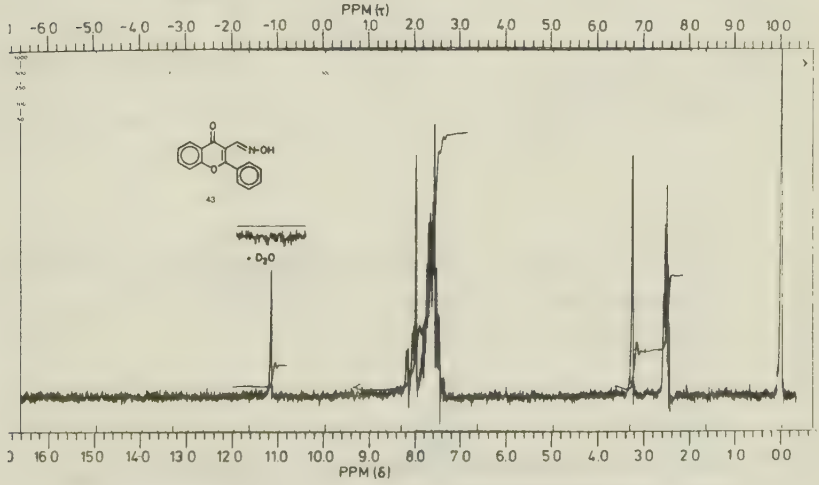
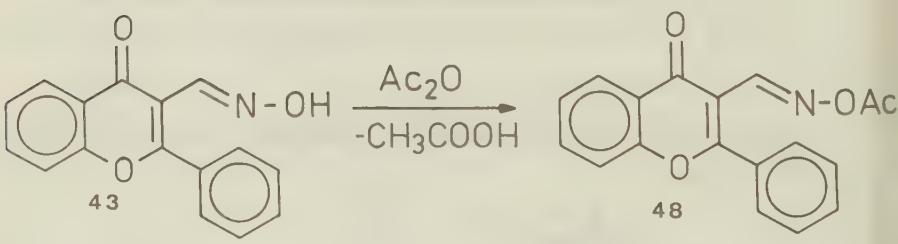


Abb. 27 NMR-Spektrum von **43**

39) R.D.H.Murray, P.H.Mc Cabe, T.C.Hogg, Tetrahedron, Vol 25, 5839 (1969).

Unter den Signalen der aromatischen Protonen ist deutlich bei 8.0 ppm ein Singulett zu erkennen, das dem aldehydischen Proton zugeordnet werden dürfte[40].
Zwei Tatsachen sprechen darüber hinaus für ein unverändertes Chromon-System: die chemische Verschiebung aller aromatischer Protonen nach tieferem Feld, und die für Chromone und Flavone charakteristische Resonanz des C_5-Protons in Form zweier Signale[41]. Diese Signale treten außerhalb des Aromaten-Multipletts, nach tieferem Feld hin verschoben, auf.

7.2.3.2 Es gelang mir, nach kurzem Erwärmen in Acetanhydrid aus **43** ei Acetyl-Derivat **48** darzustellen.



43 48

Es wird neben den Elementaranalysen durch die Carbonyl-Absorptionen im IR-Spektrum bei 1765/cm und 1200/cm charakterisiert.

---

40) vgl. Fußnote 37) .
41) T.J.Mabry, K.R.Markham, M.B.Thomas, The Systematic Identification of Flavonoids, Springer Verlag 1970.

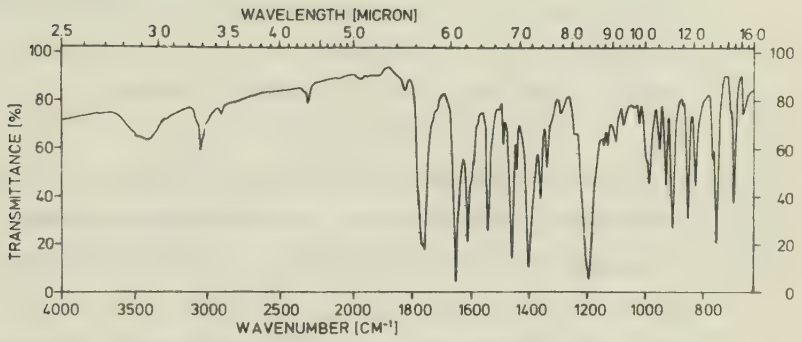


Abb.28 IR-Spektrum von **48**

Im Kernresonanzspektrum ist jetzt das austauschbare OH-Singulett verschwunden; stattdessen liegt bei 2.0 ppm das Signal der Methyl-Protonen.

Die aromatischen Protonen erscheinen als Multiplett bei 7.8 ppm beziehungsweise als Dublett bei 8.2 ppm (C_5-Proton).

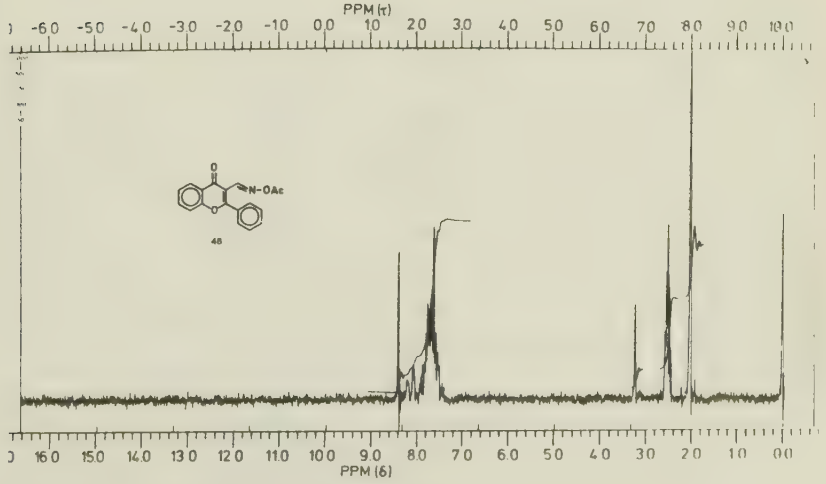


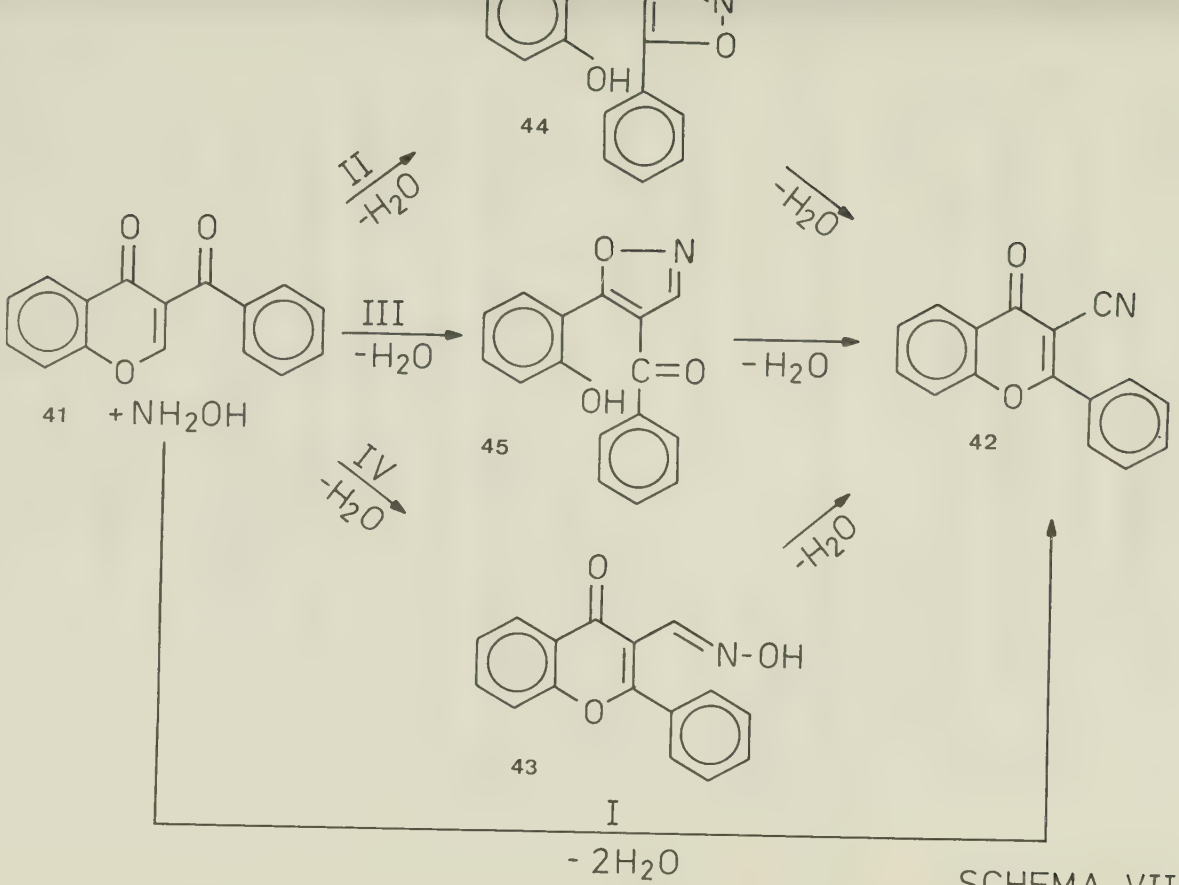
Abb. 29 NMR-Spektrum von **48**

Auffallend ist, daß das CH-Singulett des aldehydischen Protons von 8.0 ppm nach 8.4 ppm hin verschoben ist; vermutlich durch den Einfluß des Acetyl-Restes.

7.2.3.3 Diese Untersuchungsergebnisse zeigen, daß aus 3-Benzoyl-chromon **41** und Hydroxylamin unter den beschriebenen Bedingungen Flavon-3-aldoxim **43** dargestellt werden kann.

7.3 Die von F.Eiden und H.Haverland beschriebene Synthese von 3-Cyan-flavon[42] aus 3-Benzoyl-chromon **41** und Hydroxylamin in äthanolischer Kalilauge könnte diesen Ergebnissen zufolge über Zwischenstufen verlaufen, deren Existenz pH-abhängig ist. Der Reaktionsverlauf ist im nachfolgenden Schema VII zusammengefaßt.

42) F.Eiden, H.Haverland, Naturwissenschaften 52, 513 (1965).



SCHEMA VII

8. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Reaktion von Hydroxylamin mit 3-Acyl-chromonen beschrieben.
Es konnte gezeigt werden, daß sich die Chromon- bzw. Acyl-Carbonyl-Gruppen der untersuchten Verbindungen in keinem Fall mit Hydroxylamin umsetzen ließen, da sich das C_2-Atom des 4-Pyron-Ringes als besonders elektrophil erwies. Ein nucleophiler Angriff erfolgt unter Ringöffnung stets an dieser Stelle des Moleküls.
In weiterer Reaktionsfolge entstehen isomere Isoxazole, Isoxazol-acyl-oxime oder es kommt zu erneuter Pyron-Ringbildung.
Die von Wittig aus 2.6-Dimethyl-3-acetylchromon und Hydroxylamin dargestellten, und als "Monoxime" bzw. "Dioxime" formulierten Verbindungen sind, wie ich fand, 4-Acyl-isoxazole bzw. Isoxazol-acyl-oxime.
Die aus dem "γ-Dioxim" Wittigs durch Wasserabspaltung synthetisierten Substanzen konnte ich als 2-Isoxazolyl-benzoxazol bzw. 3-Isoxazolyl-benzisoxazol identifizieren.
Als Zwischenstufen der 3-Cyan-flavon-Synthese aus 3-Benzoyl-chromon und Hydroxylamin entstanden je nach Reaktionsbedingungen isomere Isoxazole und das Flavon-3-aldoxim.
Die optischen Eigenschaften der beschriebenen Verbindungen wurden gemessen und diskutiert.

9. Inhaltsverzeichnis des experimentellen Teils.

Allgemeine Angaben 63

3.5-Dimethyl-4-(5'-methylsalicyloyl)-isoxazol 64

3.5-Dimethyl-4-isoxazolcarbonsäure-p-kresylester 65

3.5-Dimethyl-4-isoxazolcarbonsäurechlorid 66

3-Methyl-5-(1'-hydroxy-4'-methyl-2'-phenyl)-4-
acetyl-isoxazol 67

Oxim des 3.5-Dimethyl-4-(5'-methylsalicyloyl)-isoxazols 68

Oxim des 3-Methyl-5-(1'-hydroxy-4'-methyl-2'-phenyl)-
-4-acetyl-isoxazols 68

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Oximestern. 69

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Phenolestern. 71

2-(3'.5'-Dimethyl-4'-isoxazolyl-)-5-methyl-benzoxazol 74

3-(3'.5'-Dimethyl-4'-isoxazolyl-)-5-methyl-benzisoxazol 75

4-Salicyloyl-5-phenyl-isoxazol 76

3-Methyl-5-phenyl-4-salicyloyl-isoxazol 77

4-Benzoyl-5-(o-hydroxy-phenyl)-isoxazol 78

Flavon-3-aldoxim 79

Acetyl-Derivat des Flavon-3-aldoxims 80

Allgemeine Vorschrift zur katalytischen Hydrierung von Isoxazolen. 81

Vorschrift zur alkalischen Ringöffnung in 3-Stellung unsubstituierter Isoxazole. 82

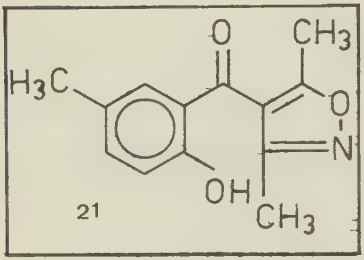
Nachweis von Acetyl-Gruppen (Jodoform-Reaktion). 82

10. Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Die Schmelzpunkte wurden mit einem OPFER-SCHAUM-Gerät bestimmt und sind nicht korrigiert.
Die UV-Spektren wurden mit einem ZEISS-Photometer M 4 Q II in Methanol aufgenommen.
Die IR-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Spektralphotometer (Modell 237) in Kaliumbromid angefertigt.
Zur Aufnahme der NMR-Spektren diente ein VARIAN-A-60-Gerät (Tetramethylsilan als innerer Standard). Als Lösungsmittel wurde, falls nicht anders angegeben, DMSO-d6 verwendet.
Die Massenspektren wurden mit einem VARIAN-M-66-Gerät (TO4-Ionenquelle, Ionisationsspannung 70 eV) ermittelt.
Die Ausbeuteberechnungen beziehen sich auf einmal umkristallisierte und getrocknete Substanzen.

3.5-Dimethyl-4-(5'-methylsalicyloyl)-isoxazol



21

1) Die Darstellung erfolgt nach der von G.Wittig und F. Bangert[1] angegebenen Methode aus 2.16 g (0.01 Mol) 2.6-Dimethyl-3-acetylchromon und 2 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 50 proz. Essigsäure in Gegenwart von 2 g Natriumacetat. Die Benzolphase wird eingedampft, und das Rohprodukt aus Methanol/Wasser oder Ligroin umkristallisiert.

2) Die Substanz ist aus 3.5-Dimethyl-4-isoxazolcarbonsäure-p-kresylester und Aluminiumchlorid darstellbar. 1.15 g (0.005 Mol) Ester werden mit 1.33 g (0.01 Mol) Aluminiumchlorid gut vermischt und langsam auf 160°C erhitzt. Sobald Blasenbildung eintritt, wird die Temperatur der Mischung bis auf 170°C gesteigert und dort 8 Minuten lang konstant gehalten. Das abgekühlte, glasige, rotbraune Reaktionsprodukt wird mit Eis und 10 proz. Salzsäure zersetzt. Der verbleibende Rückstand wird mit Wasser gründlich gewaschen und anschließend 3 mal mit je 50 ml 2 n Natron-

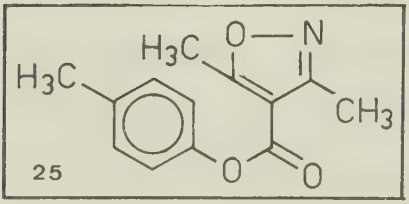
lauge behandelt. Das Filtrat wird mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Wasser auf etwa 500 ml verdünnt. Nach dem Stehen über Nacht wird abgesaugt, und das getrocknete Rohprodukt aus Ligroin umkristallisiert.

3) Die Substanz **32** läßt sich nach Wittig durch 6 Stunden langes Kochen mit 50 proz. Salzsäure nahezu quantitativ zu **21** verseifen.

Schmp. 100°
$C_{13}H_{13}NO_3$
(231.25)
MG: 231 (Massenspektrum)
UV: 265/350 nm (Max.)

Ausbeuten: 1) 1.4 g (67% d.Th.)
2) 0.25 g (22% d.Th.)
Ber.: C 67.52; H 5.66; N 6.05;
Gef.: C 67.36; H 5.82; N 6.02;

3.5-Dimethyl-4-isoxazolcarbonsäure-p-kresylester



25

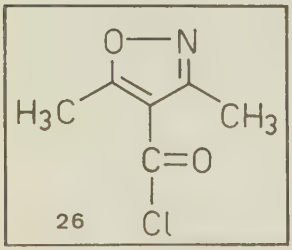
3 g 3.5-Dimethyl-4-isoxazolcarbonsäurechlorid werden mit 2 g p-Kresol in 5 ml Pyridin unter Eiskühlung versetzt. Anschließend wird zur Vervollständigung der Reaktion 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird

die Mischung in Eiswasser gebracht, mit Salzsäure angesäuert und filtriert.
Farblose Nadeln aus Isopropanol.

Schmp. 65°
$C_{13}H_{13}NO_3$
(231.25)

Ausbeute: 2.35 g (53% d.Th.)
Ber.: C 67.52; H 5.66; N 6.05;
Gef.: C 67.54; H 5.70; N 6.18;

3.5-Dimethyl-4-isoxazolcarbonsäurechlorid



26

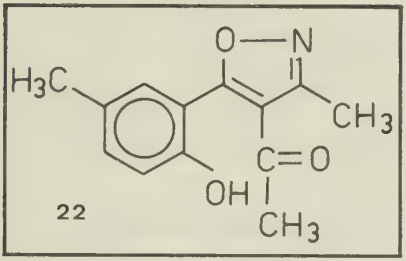
1 Mol 3.5-Dimethyl-4-isoxazolcarbonsäure[43] wird mit 1.5 Mol Thionylchlorid unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß etwa 30 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das überschüssige Thionylchlorid wird anschließend abgezogen. Das Rohprodukt kann weiterverarbeitet werden.

Kp_{12} 90°

Ausbeute: 90% d.Th.

43) L.Claisen, Liebigs Ann. Chem. 277, 162 (1893).

3-Methyl-5-(1'-hydroxy-4'-methyl-2'-phenyl)-4-acetyl-isoxazol



22

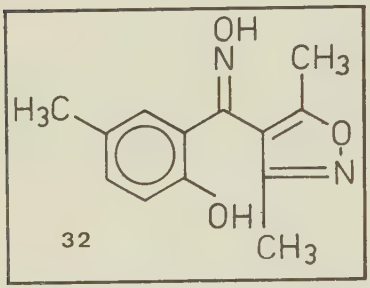
1) Die Verbindung entsteht, entsprechend der Vorschrift Wittigs[1], nach mehrstündigem Kochen von 1.4 g **21** in 200 ml 2 n Sodalösung. Nach dem Ansäuern und Umkristallisieren des Rohproduktes aus verdünntem Methanol erhält man meist ein Gemisch aus **21** und **22** , das sich jedoch durch kurzes Aufkochen in Ligroin und Filtration der noch warmen Lösung trennen läßt. Hierbei ist **21** in Ligroin löslich.

2) Nach Wittig lassen sich 4 g **29** nach kurzem Erwärmen in 10 ml konz. Schwefelsäure verseifen.
Farblose Nadeln aus Methanol/Wasser.

Schmp. 160°
$C_{13}H_{13}NO_3$
(231.25)
MG: 231 (Massenspektrum)
UV: 267/310 nm (Max.)

Ausbeuten: 1) 0.9 g (64% d.Th.)
2) 2.7 g (72% d.Th.)
Ber.: C 67.52; H 5.66; N 6.05;
Gef.: C 67.64; H 5.64; N 5.83;

Oxim des 3.5-Dimethyl-4-(5'-methylsalicyloyl)-isoxazols.



32

Nach den Angaben G.Wittigs und F.Bangerts[1] werden 10 g **21** mit 4 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 80 ml 2 n Natronlauge in der Kälte umgesetzt.

Farblose Nadeln aus Äthanol/Wasser oder Butanol unter Zusatz von Tierkohle.

Schmp. 159°

$C_{13}H_{14}N_2O_3$
(246.27)

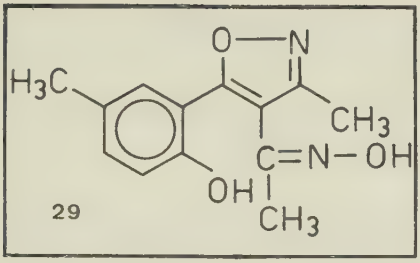
MG: 246 (Massenspektrum)

UV: 265/320 nm (Max.)

Ausbeute: 7.8 g (73% d.Th.)

Ber.: C 63.40; H 5.73; N 11.37;
Gef.: C 63.64; H 5.89; N 11.40;

Oxim des 3-Methyl-5-(1'-hydroxy-4'-methyl-2'-phenyl)-4-acetyl-isoxazols.



29

1) Diese Verbindung entsteht nach Wittig[1] aus 2.16 g (0.01 Mol) 2.6-Dimethyl-3-acetylchromon und 2 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 50 proz. Essigsäure in Gegenwart von 2 g Natriumacetat.
Der benzolunlösliche Rückstand wird aus Eisessig umkristallisiert.

2) Den Angaben Wittigs entsprechend entsteht aus 1 g **22** in 50 proz. Essigsäure mit 1 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 1 g Natriumacetat **29** .

Schmp. 226°
$C_{13}H_{14}N_2O_3$
(246.27)
MG: 246 (Massenspektrum)
UV: 260/305 nm (Max.)

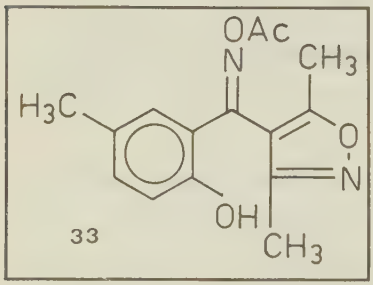
Ausbeuten: 1) 0.5 g (20% d.Th.)
2) 1.0 g (92% d.Th.)
Ber.: C 63.40; H 5.73; N 11.37;
Gef.: C 63.65; H 5.93; N 11.31;

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Oximestern.

1 g des entsprechenden Oxims wird in 10 ml Acetanhydrid auf dem Wasserbad bei 70° etwa 10 Minuten lang erwärmt.

Läßt man das Reaktionsgemisch einige Tage stehen, so kristallisiert der Ester analysenrein aus.
Gießt man die noch warme Mischung in 200 ml Wasser, so fällt der Ester nach mehrtägigem Stehen aus.

Monoacetyl-Derivat der Verbindung **32** .



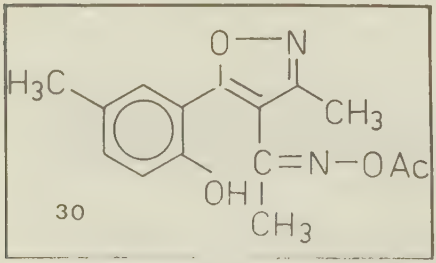
33

Schmp. 115° (Methanol/Wasser) Ausbeute: 0.71 g (65% d.Th.)

$C_{15}H_{16}N_2O_4$ Ber.: C 62.49; H 5.59; N 9.71;

(288.31) Gef.: C 62.27; H 5.79; N 9.71;

Monoacetyl-Derivat der Verbindung **29** .



30

Schmp. 162° (Z. Methanol/Wasser) Ausbeute: 0.8 g (65% d.Th.)

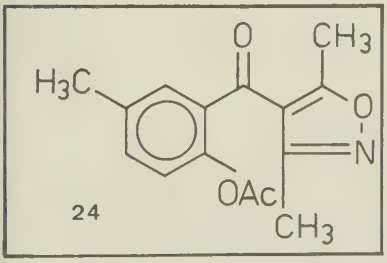
$C_{15}H_{16}N_2O_4$ Ber.: C 62.49; H 5.59; N 9.71;

(288.31) Gef.: C 62.45; H 5.72; N 9.56;

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Phenolestern.

1 g des Phenols wird in 20 ml Acetanhydrid/Pyridin (1:3) 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in 400 ml Wasser gegossen und mehrere Tage stehen gelassen. Das Rohprodukt wird aus dem jeweils angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Acetyl-Derivat der Verbindung **21** .



24

Schmp. 56° (Methanol/Wasser) Ausbeute: 0.85 g (70% d.Th.)

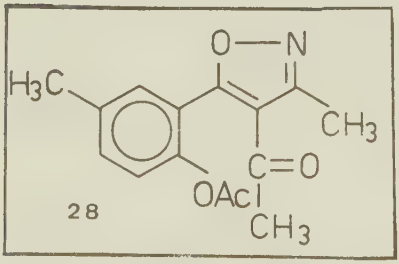
$C_{15}H_{15}NO_4$ Ber.: C 65.92; H 5.53; N 5.12;

(273.30) Gef.: C 66.14; H 5.33; N 5.29;

Diese Substanz ist außerdem aus 1 g **21** durch 8 Stunden langes Rückflußerhitzen in 10 ml abs. Benzol und 10 ml Acetylchlorid darstellbar. Nach dem Abziehen des Benzols und Acetylchlorids bleibt ein braunes Öl zurück. Dieses wird in Methanol gerade gelöst und in 200 ml Wasser gegossen. Nach längerem Stehen fällt ein bräunliches Produkt aus, das aus Methanol/Wasser umkristallisiert wird.

Ausbeute: 0.8 g (66% d.Th.)

Acetyl-Derivat der Verbindung **22** .



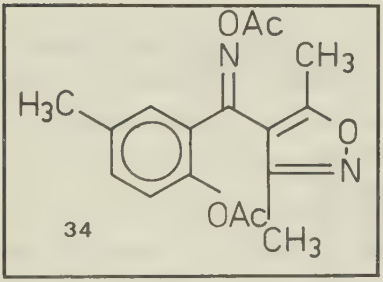
28

Schmp. 70° (Methanol/Wasser) Ausbeute: 0.7 g (58% d.Th.)

$C_{15}H_{15}NO_4$ Ber.: C 65.92; H 5.53; N 5.12;

(273.30) Gef.: C 66.26; H 5.47; N 5.04;

Bisacetyl-Derivat der Verbindung **32**.



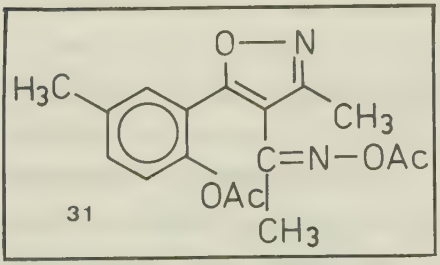
34

Schmp. 135° (Äthanol) Ausbeute: 0.8 g (59% d.Th.)

$C_{17}H_{18}N_2O_5$ Ber.: C 61.81; H 5.49; N 8.48;

(330.35) Gef.: C 61.95; H 5.61; N 8.48;

Bisacetyl-Derivat der Verbindung **29**.

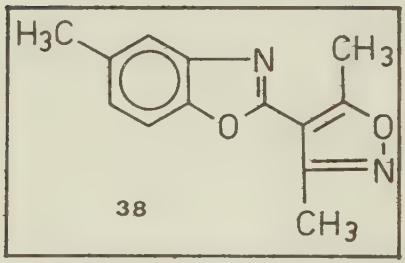


31

Schmp. 81°(Äthanol/Wasser) Ausbeute: 0.75 g (55% d.Th.)

$C_{17}H_{18}N_2O_5$, Ber.: C 61.81; H 5.49; N 8.48;
(330.35) Gef.: C 62.08; H 5.44; N 8.38;

2-(3'.5'-Dimethyl-4'-isoxazolyl-)-5-methyl-benzoxazol



38

1) Die Verbindung wird nach der Vorschrift Wittigs aus **32** dargestellt. Dabei werden 2 g des Acyloxims 3 1/2 Stunden in 5 ml konz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad erhitzt.

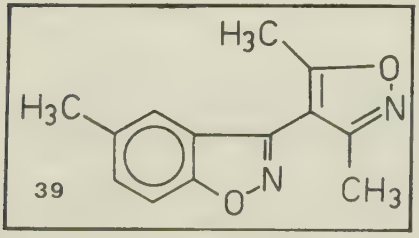
2) 2.5 g 2-Amino-4-methyl-phenol und 5 g 3.5-Dimethyl-4-isoxazol-carbonsäurechlorid werden 1 Stunde unter Rückfluß auf dem Wasserbad erwärmt. Anschließend wird die Heizbadtemperatur auf 160° gesteigert und nochmals 3 Stunden lang erhitzt. Das braunschwarze Reaktionsprodukt wird im Wasserstrahlvakuum einer Kugelrohrdestillation unterworfen. Dabei wird die Badtemperatur solange erhöht, bis farblose Nadeln sublimieren. Das Benzoxazol-Derivat

wird mit DMSO aus dem Kugelrohr herausgeschlämmt und durch Filtration isoliert.

3) 3.5 g der Monoacetyl-Verbindung **33** werden in der Trockenpistole, in Gegenwart einiger Natriumhydroxid-Plätzchen, im Wasserstrahlvakuum langsam auf 160° erhitzt. Bei der Badtemperatur von 160°C beginnt die Substanz zu sintern, bei 185°C ist eine klare Schmelze entstanden. Man hält diese Temperatur eine Stunde lang konstant, läßt abkühlen und reinigt das entstandene Produkt mit 2 n Natronlauge. Der abgenutschte Rückstand wird mehrmals abwechselnd mit 2 n Natronlauge und Wasser gewaschen und schließlich bei 50°C getrocknet.

Schmp. 144° (Methanol/Wasser) Ausbeuten: 1) 1.5 g (81% d.Th.)
$C_{13}H_{12}N_2O_2$ 2) 0.5 g (15% d.Th.)
(228.25) 3) 1.5 g (54% d.Th.)
UV: 257/293 nm (Max.) Ber.: C 68.41; H 5.29; N 12.27;
Gef.: C 68.34; H 5.59; N 12.31;

3-(3'.5'-Dimethyl-4'-isoxazolyl-)-5-methyl-benzisoxazol



39

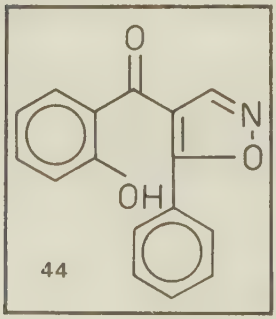
1) Nach Wittig werden 10 g **32** 7 Stunden lang kräftig in 50 ml 2 n Natronlauge gekocht. Das abgeschiedene Öl verfestigt sich nach dem Abkühlen. Die rötlichen Klumpen werden abgesaugt, im Mörser zerrieben und in 2 n Natronlauge mehrmals aufgeschlämmt. Der Rückstand wird aus Methanol/Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert.

2) Durch Destillation von 2 g **32** im Kugelrohr, entsprechend der Vorschrift Wittigs.

Schmp. 88°
$C_{13}H_{12}N_2O_2$
(228.25)
UV: 235/295 nm (Max.)

Ausbeuten: 1) 2.5 g (27% d.Th.)
2) 0.4 g (21% d.Th.)
Ber.: C 68.41; H 5.29; N 12.27;
Gef.: C 68.71; H 5.26; N 12.16;

4-Salicyloyl-5-phenyl-isoxazol



44

1) Nach Haverland[37] werden 2.5 g Benzoylchromon (0.01 Mol)

in 50 ml Äthanol gelöst. Der siedenden Lösung werden 1.4 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 1 g Ammoniumchlorid in 5 ml Wasser zugesetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 6 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 40 ml Wasser kristallisiert das Isoxazol über Nacht aus.

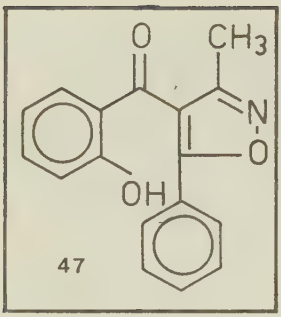
2) 5.0 g Benzoylchromon (0.02 Mol) werden, analog der Darstellung von **21** , mit 6 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 6 g Natriumacetat 5 Minuten lang in 90 ml 50 proz. Essigsäure gekocht. Danach wird die Mischung in 500 ml Wasser gegossen. Das gelbe, schmierige Rohprodukt wird nach einigen Stunden abfiltriert und auf einem Tonteller abgepreßt. Die trockene Substanz wird in 50 ml Benzol gebracht und filtriert. Der Rückstand des eingedampften Filtrats wird aus Methanol umkristallisiert.

Schmp. 89°
$C_{16}H_{11}NO_3$
(265.28)
MG: 265 (Massenspektrum)
UV: 255/290/340 nm (Max.)

Ausbeuten: 1) 1.5 g (60% d.Th.)
2) 3.1 g (58% d.Th.)

Ber.: C 72.45; H 4.17; N 5.28;
Gef.: C 72.69; H 4.22; N 5.20;

3-Methyl-5-phenyl-4-salicyloyl-isoxazol



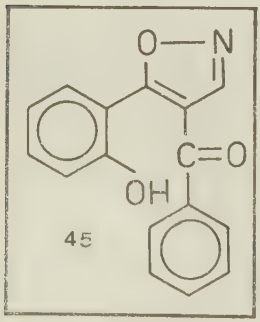
47

Die Substanz wird in 50 proz. Essigsäure nach der vorangegangenen Vorschrift aus 5.3 g 2-Methyl-3-benzoyl-chromon dargestellt und aufgearbeitet.

Schmp. 87° (Methanol)
$C_{17}H_{13}NO_3$
(279.30)
UV: 255/290/342 nm (Max.)

Ausbeute: 3.0 g (53% d.Th.)
Ber.: C 73.10; H 4.69; N 5.01;
Gef.: C 73.07; H 4.94; N 5.07;

4-Benzoyl-5-(o-hydroxy-phenyl)-isoxazol



45

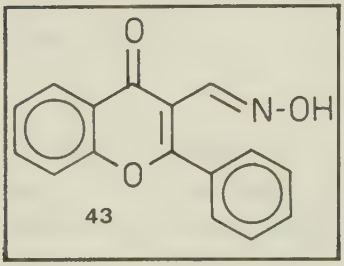
Nach Haverland[47] werden 2.5 g (0.01 Mol) Benzoylchromon

in 25 ml THF und 25 ml Äthanol gelöst. Dazu gibt man 10 g getrocknetes Kaliumcarbonat. Diese Suspension wird mit 1.4 g Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt und 5 Minuten lang umgeschwenkt, wobei sich die Lösung dunkelgelb färbt. Das Reaktionsgemisch wird in 300 ml Wasser gegossen und eine Stunde lang mit einem Magnetrührer gerührt. Der über Nacht ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und zweimal aus Benzol umkristallisiert.

Schmp. 153°
$C_{16}H_{11}NO_3$
(265.28)
MG: 265 (Massenspektrum)
UV: 250/315 nm (Max.)

Ausbeute: 1.2 g (45% d.Th.)
Ber.: C 72.45; H 4.17; N 5.28;
Gef.: C 72.43; H 4.24; N 5.21;

Flavon-3-aldoxim



43

5 g (0.02 Mol) Benzoylchromon werden in einem Gemisch aus 50 ml Äthanol und 50 ml THF gelöst. Bei Zimmertem-

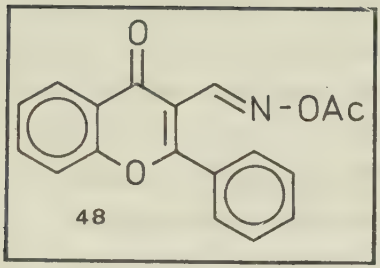
peratur werden der Lösung 2.6 g getrocknetes Kaliumcarbonat zugesetzt. Unter Umrühren werden 2.8 g (0.04 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 20 ml Wasser zugegeben. Der pH-Wert bleibt hierbei im schwach sauren Bereich. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 3 Stunden lang gerührt und in 500 ml Wasser gegossen. Der Ansatz wird über Nacht stehen gelassen und dann abgesaugt. Das getrocknete Produkt wird dann in Isopropanol aufgeschlämmt, einen Tag stehen gelassen und abgesaugt. Den Rückstand löst man in Dioxan und gibt zur Lösung soviel Petroläther, bis eine weiße Ausfällung sichtbar wird. Diese Ausfällung wird durch weitere, allmähliche Zugabe von Petroläther vervollständigt. Anschließend läßt man einen Tag stehen. Die Substanz kann aus Dioxan/Petroläther umgefällt oder aus Dioxan umkristallisiert werden.

Schmp. 212°
$C_{16}H_{11}NO_3$
(265.28)

Ausbeute: 0.8 g (15% d.Th.)
Ber.: C 72.45; H 4.17; N 5.28;
Gef.: C 72.43; H 4.31; N 5.36;

MG: 265 (Massenspektrum)
UV: 250/305 nm (Max.)

Acetyl-Derivat des Flavon-3-aldoxims



48

0.6 g **43** werden in 6 ml Acetanhydrid auf dem Wasserbad erwärmt, bis sich die Substanz gelöst hat. Läßt man die Lösung über Nacht stehen, so fallen analysenreine Kristalle aus.

Schmp. 140°	Ausbeute: 0.3 g (46% d.Th.)
$C_{18}H_{13}NO_4$	Ber.: C 70.35; H 4.26; N 4.56;
(307.31)	Gef.: C 70.09; H 4.46; N 4.58;

Allgemeine Vorschrift zur katalytischen Hydrierung von Isoxazolen.

0.01 Mol des entsprechenden Isoxazols wird in 50 ml Äthanol gelöst und mit 4 ml (0.8 g Ni) einer äthanolischen Raney-Nickel-Suspension versetzt. Es wird mehrere Stunden hydriert, bis das Reaktionsgemisch die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen hat.

Nach Öffnung der Apparatur tritt Ammoniak-Geruch auf. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat in 500 ml Wasser gegossen. Nach mehrtägigem Stehen kristallisiert das Acylchromon aus.
Aus **21** und **22** entsteht 2.6-Dimethyl-3-acetylchromon (umkr. aus Methanol/Wasser), während aus **44** und **45** 3-Benzoylchromon (aus Ligroin) erhältlich ist. Die Ausbeuten betragen rund 60% der Theorie.

Vorschrift zur alkalischen Ringöffnung in 3-Stellung unsubstituierter Isoxazole.

1 g des Isoxazols wird in 50 ml 10 proz. wässrig-äthanolischer (1+1) Kaliumhydroxid-Lösung aufgelöst und 10 Minuten lang erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird anschließend in 100 ml 10 proz. Salzsäure gebracht. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert.
Aus **44** und **45** entsteht 3-Cyan-flavon. Unter diesen Bedingungen ist auch **43** in das 3-Cyan-flavon überführbar.

Nachweis von Acetyl-Gruppen (Jodoform-Reaktion)

0.01 Mol des 4-Acetyl-isoxazols **22** wird in 40 ml 10 proz.

Natronlauge gelöst. Tropfenweise versetzt man diese Lösung mit 0.03 Mol Jod (Jodlösung: 1 g J_2, 2 g KJ, 10 ml Wasser). Danach erwärmt man die Mischung 10 Minuten lang bei 50°. Man füllt mit Wasser auf 500 ml auf und filtriert den gelben Jodoform-Niederschlag ab.

11. Lebenslauf

Am 24. August 1942 wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Heinrich Löwe und seiner Ehefrau Marie, geb. Nusch, in Hersbruck/Bayern geboren.

Von Herbst 1948 bis 1952 besuchte ich die Volksschule Hersbruck. Anschließend trat ich nach dem Tod meines Vaters in die Oberrealschule Hersbruck ein. Dort legte ich im Sommer 1961 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1961/62 begann ich mit dem Studium der Chemie an der Freien Universität Berlin. 1964 legte ich die Diplom-Vorprüfung ab und bestand im Frühjahr 1968 die Diplom-Hauptprüfung in Chemie.

Seit Dezember 1968 arbeite ich am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn Professor Dr.F.Eiden an meiner Dissertation. Bis zum Frühjahr 1970 war ich am Pharmazeutischen Institut als Wissenschaftlicher Tutor beschäftigt. Zur Zeit bin ich dort als Wissenschaftlicher Assistent tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Broser, Eiden, Fuchs, Gnichtel, Jahr, Lassen, Lautsch, Manecke, Mehnert, Schenk, Ueberreiter, Vetter.

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33, Garystr. 45